5 -

Comentarios sobre anticoncepción esteroidal

Informe de la reunión del Comité Médico Central de la Federación Internacional de Planificación de la Familia y sus asesores, efectuada en Nueva York el 11 y 12 de abril de 1970, para discutir los efectos laterales conocidos y postulados de la anticoncepción esteroidal.



Federación Internacional de Planificación de la Familia

Precio $1 (USA) o 40 chelines, incluyendo franqueo ordinario.
Disponible en inglés, español y francés

Impreso en Inglaterra por Stephen Austin and Sons, Limited, Hertford.

FEDERACION INTERNACIONAL DE PLANIFICACION DE LA FAMILIA

(INTERNATIONAL PLANNED PARENTHOOD FEDERATION)

COMENTARIOS SOBRE ANTICONCEPCION ESTEROIDAL

Informe de la reunión del Comité Médico Central de la Federación Internacional de Planificación de la Familia y sus asesores, efectuada en Nueva York el 11 y 12 de abril de 1970, para discutir los efectos laterales conocidos y postulados de la anticoncepción esteroidal.

Editado para el Comité Médico Central de la IPPF

por

R. L. KLEINMAN
M.B., Ch.B., D.(Obst.)R.C.O.G.

y

ESTHER CORONA
(*Editora Adjunta*)

Sede Central

18-20 LOWER REGENT STREET, LONDON, S.W.1, ENGLAND

Teléfono: 01-839 2911 Cables: IPEPEE, London, S.W.1

1970

COMITE MEDICO CENTRAL DE LA IPPF

Presidente de la IPPF	Dra Agnete Braestrup (*Ex oficio*)
Presidente	Dr Thorsten Sjövall
Vicepresidente	Dr Frederick T. Sai
Representantes Regionales	
Africa	Frederick T. Sai, B.Sc., F.R.C.P.(Edin.), M.P.H., D.T.M. & H. (*Ghana*)
Asia Sudoriental y Oceanía	Wilmot R. Rasanayagam, M.B., B.S. (*Singapur*)
Europa y Cercano Oriente	Thorsten Sjövall, M.D (*Suecia*)
Hemisferio Occidental	Prof. Hermógenes Alvarez, M.D. (*Uruguay*) Julio A. Lavergne, M.D. (*Panamá*)
Océano Indico	A. K. M. Hafizur Rahman, M.B., T.Q.A. (*Pakistán Oriental*)
Pacífico Occidental	Prof. Seiichi Matsumoto, M.D. (*Japón*)
Miembro electo	Alan F. Guttmacher, M.D. (*USA*)
Secretario del Comité	D. Malcolm Potts, M.A., Ph.D., M.B., B.Chir., D.(Obst.)R.C.O.G.

GRUPO DE EXPERTOS EN ANTICONCEPCION ESTEROIDAL

Regiones	
Africa	Prof. B. Kwaku Adadevoh
Asia Sudoriental y Oceanía	Prof. Rodney P. Shearman
Europa y Cercano Oriente	Prof. Egon Diczfalusy Dr Fouad Hefnawi
Hemisferio Occidental	Dr Joseph W. Goldzieher Dr Juan Zañartu
Océano Indico	Dra Siva Chinnatamby
Pacífico Occidental	Prof. Seiichi Matsumoto

INDICE

PREFACIO

Los anticonceptivos esteroidales son usados ampliamente y constituyen un método efectivo. Como tantas otras innovaciones médicas, llevan consigo ciertos riesgos, algunos de los cuales son impronosticables y no puede asegurarse que no ocurran antes de su uso extenso.

Veinte millones de mujeres en todo el mundo actualmente planean o limitan sus familias por medio de anticoncepción esteroidal, principalmente en forma de anticonceptivos orales. Al aumentar la experiencia, se han ido descubriendo varios efectos laterales. Estos efectos laterales pueden ser leves y de poca consecuencia o pueden ser severos y aún causar la muerte en casos excepcionales.

Los posibles riesgos de toda substancia farmacológica activa y de sus varias combinaciones deben ser investigados, especialmente aquellas usadas en gran escala, tales como los anticonceptivos esteroidales. Existe la posibilidad lógica que pueda acumularse evidencia para sugerir que algunas o todas esas drogas deben ser retiradas de uso. Al mismo tiempo debe mantenerse un equilibrio en publicar informes verificados o no verificados, de riesgos graves. En épocas recientes se ha causado daño, especialmente a la paz mental de las mujeres que usan estas substancias, mediante rumores y quizás por exageraciones de sus riesgos potenciales, que con frecuencia se difunden con alarmante rapidez a través de los medios de comunicación en masa.

Teniendo todos estos hechos en cuenta, el Comité Médico Central de la Federación Internacional de Planificación de Familia, actuando por sugestión del Comité Médico de la Región del Hemisferio Occidental, convocó a una conferencia en Nueva York el 11 y 12 de abril de 1970. Asistieron a ella su grupo de expertos en anticoncepción esteroidal y un grupo autorizado de observadores internacionales La conferencia se concentró en los efectos más serios reales y postulados de los anticonceptivos esteroidales, tales como la enfermedad tromboembólica. Se prestó menos atención a los efectos comunes, pero mucho menos serios, tales como la náusea.

La conferencia tuvo tres objetivos: (1) informar a las asociaciones miembros de IPPF y a los médicos que trabajan en estos países, sobre lo que se sabe acerca de los posibles riesgos y hacer algunas sugestiones de sus implicaciones clínicas; (2) proporcionar información completa e imparcial sobre la situación a la profesión médica en general; y (3) y producir información autorizada para los servicios de salud pública y para los gobiernos con quienes IPPF coopera en el campo de la anticoncepción.

Esta publicación es una destilación de la discusión que tuvo lugar en esta conferencia,* conjuntamente con otras informaciones relevantes que han

*Los asistentes tenían a mano un trabajo preliminar preparado por el Dr Malcolm Potts, Director Médico de IPPF, pasando revista a las reacciones adversas y posibles reisgos a largo plazo de la anticoncepción esteroidal.

llegado a manos del Comité Médico Central desde el momento de la reunión. Dentro de lo posible, sólo se han tratado principios generales y deberán ser aplicables por bastante tiempo. Para evitar confusiones no se mencionan los medicamentos por sus nombres comerciales, ya que estos difieren en distintos países.

Cada riesgo real o posible de la anticoncepción esteroidal se anota por separado; en cada caso se establece el problema específico, se reunen los hechos conocidos sobre el mismo y se discuten las implicaciones clínicas de los datos disponibles. También comprende una evaluación general de los anticonceptivos esteroidales y se efectua un intento de comparar los riesgos conocidos o potenciales de su uso con los riesgos de usar o no usar métodos alternativos de anticoncepción.

Al terminar la conferencia en Nueva York, el Comité Médico Central preparó una declaración basada en las discusiones sostenidas; ésta se publicó en el número de abril de 1970 del *Boletín Médico de IPPF* y se reproduce en el Apéndice A en la página 46.

El apéndice B en la página 50 contiene una bibliografía seleccionada de varias publicaciones importantes sobre los efectos de la anticoncepción esteroidal. Algunas de ellas son trabajos que apoyan declaraciones hechas en el texto, algunos proveen detalles de efectos laterales, que por razones de espacio no se han podido incluir en la presente publicación y otros revisan el tópico bajo discusión.

El Comité Central Médico asume la responsabilidad total y única del contenido de esta publicación.

INTRODUCCION

La posibilidad de anticoncepción hormonal fue sugerida en 1919, pero sólo se hizo realidad a fines de la década del 50 con los trabajos de Pincus, Rock, Chang y otros, en el desarrollo de anticonceptivos orales. Durante la década anterior, los anticonceptivos orales fueron usados, en una escala constantemente en aumento, en muchos países. Más recientemente, la variedad de anticonceptivos esteroidales ha aumentado; se han usado hormonas inyectables en muchos ensayos clínicos y se ha explorado el uso de anticonceptivos esteroidales implantados y de preparaciones de uso mensual y post coital. Hasta la fecha no se ha realizado ningún progreso clínicamente significativo en el desarrollo de un anticonceptivo esteroidal para el varón.

Tipos de anticonceptivos esteroidales

Preparaciones combinadas

Estos fueron los primeros anticonceptivos orales introducidos y contienen un progestágeno y un estrógeno, administrados en proporciones y cantidades constantes por 20, 21 o 22 días, seguidos de un intervalo sin medicación durante el que ocurre el sangrado uterino. El regimen más común es usar la preparación de 21 días seguido por un intervalo de siete días, en el cual o no se toman tabletas o se substituyen por placebo, tabletas de hierro o vitaminas.

Las preparaciones combinadas actuan disminuyendo la producción de gonadotropinas por la pituitaria que conduce a inhibición de la ovulación. Además, pueden interrumpir la fertilidad como resultado de los cambios en los ovarios, trompas, moco cervical y endometrio.

Preparaciones secuenciales

En las secuenciales, se suministra estrógeno solo durante 14 a 16 días, seguido por una tableta combinada conteniendo un estrógeno y un progestágeno durante 5 a 7 días. Igualmente, a éstas les sigue un intervalo sin tabletas o con placebo. Las preparaciones secuenciales también alteran la secreción de gonadotropinas, pero tienen menos efecto en el moco cervical, endomentrio y otros órganos meta.

Progestágenos de dosis continua

El uso diario de 0·5 mg. o menos, de una de las variedades de progestágenos puede regular la fertilidad sin inhibir la ovulación. La secreción de gonadotropinas no se altera tanto como con preparaciones combinadas o secuenciales pero los cambios de antifertilidad en la capacitación de esperma, moco cervical, endometrio y la función de ovarios y trompas puede ser relativamente más importante.

Preparaciones de dosis mensual

Un estrógeno de acción prolongada, que se almacena en la grasa del cuerpo y se libera lentamente, se utiliza en combinación con un progestágeno de corta acción y se administra en una simple tableta en un momento determinado del ciclo menstrual. Estas preparaciones todavía están en la etapa de ensayo clínico.

Hormonas inyectables

Las hormonas exógenas se pueden suministrar en dosis inyectables u orales. Las preparaciones de depósito de progestágenos pueden durar uno, tres o seis meses.

Implantes

Se pueden implantar cápsulas silásticas, conteniendo progestágenos, en forma subcutánea o intramuscular o colocándolas en la vagina o en el útero, de donde se absorbe la hormona. En pruebas clínicas limitadas, se ha obtenido la liberación prolongada y continua de esteroide, produciendo un efecto anticonceptivo satisfactorio durante seis a doce meses. También se están explorando implantes de esteroide puro o mezclas de lípido/esteroide sin cápsula.

Preparaciones postcoitales

Se han usado clínicamente estrógenos en la primera semana de exposición a embarazo en un intento de evitar la implantación.

Cambio en la dosificación

Cada vez es más amplia la variedad de esteroides utilizados en los anticonceptivos sistémicos y hay la tendencia de reducir las dosis de progestágeno y estrógeno.

Uso

Se considera que actualmente hay 20 millones de mujeres que usan anticonceptivos orales. En países desarrollados, en el peor de los casos, mensualmente una de cada 20 mujeres que toman anticonceptivos orales, dejan de usarlos y en el mejor de los casos, tres de cada cinco persisten en tomarlos por más de dos años. La duración del uso aumenta con la edad y la clase social y varía en los diferentes grupos étnicos. Casi tantas mujeres en el pasado han tomado anticonceptivos orales como actualmente. En vista de la experiencia pasada su uso en los países desarrollados puede aumentar del 50 al 100 por ciento en la próxima década. En muchos países en desarrollo existe un potencial mucho mayor aún para expander su uso.

Observaciones clínicas y epidemiológicas

Se sabe que de los varios métodos posibles de anticoncepción hormonal no todos tienen acción comparable. Los raros efectos colaterales adversos considerados en esta publicación, se refieren principalmente al uso de anticonceptivos

orales y se basan en la experiencia adquirida en el uso de preparaciones combinadas y secuenciales. No se refieren necesariamente a inyectables, implantes y preparaciones de dosis mensual o postcoitales. Se debería reconocer que hasta que no se ha empleado un método de anticoncepción en muy amplia escala, incluyendo cientos de miles o posiblemente millones de personas, es imposible determinar y medir la frecuencia de los efectos colaterales. En el desarrollo futuro de la anticoncepción esteroidal pueden surgir nuevos riesgos, cuya naturaleza es impronosticable. Sin embargo, la metodología que se utiliza para investigar y evaluar los efectos colaterales adversos de los anticonceptivos orales actuales es apropiada para otras formas esteroidales de anticoncepción que se puedan introducir.

Los anticonceptivos orales se elaboran de hormonas ováricas análogas producidas sintéticamente. La dosis oral suministrada representa una mayor cantidad de hormonas de la que se produce en el ciclo menstrual normal, pero menos de la que circula en las últimas etapas del embarazo. Pueden ocurrir variaciones en la dosis hormonal y en el tamaño de partícula en la manufactura. Es fragmentario el conocimiento de la cantidad de hormonas absorbidas por el tracto gastrointestinal, su transporte, distribución en los diversos tejidos y metabolismo. No se sabe si el medicamento suministrado o el metabolito es activo en el nivel celular y subcelular. Diferentes esteroides y diferentes dosis del mismo esteroide pueden tener diferentes acciones y diferentes puntos de ataque.

Pueden haber variaciones significativas en el transporte, metabolismo y acción de los esteroides anticonceptivos en seres humanos y en animales utilizados para valuación farmacológica

Los anticonceptivos orales causan algunos cambios fisiológicos en las mujeres que los toman y se han estudiado algunas de las reacciones posibles utilizando pruebas bioquímicas y fisiológicas. Muchos de los estudios incluyen grupos de mujeres relativamente pequeños y no siempre se ha incluido detalles de experimentación y control.

Las observaciones clínicas de grupos de pacientes relativamente pequeños, han proporcionado considerable información referente a efectos colaterales menores, inmediatos y comunes. Sin embargo, es difícil medir los síntomas comunes que ocurren asociados a un medicamento usado ampliamente y la incidencia y efectos colaterales similares en usuarias de anticonceptivos orales y dispositivos intrauterinos demuestra la necesidad de formar grupos control adecuados y eliminar variables indeseadas. Es necesario tener en cuenta el hecho que el uso de un anticonceptivo oral puede ser correlacionado a otros factores, tales como: frecuencia de coito, higiene sexual, fumar, etc. que tienen un efecto probado en ciertas enfermedades. Raramente es posible efectuar, en el terreno de la anticoncepción, pruebas doblemente ciegas utilizando dos o más fórmulas de anticonceptivos orales y se deberían realizar con más frecuencia.

Estudios prospectivos

Durante varios años, se ha tenido bajo observación pequeños grupos de usuarias de anticonceptivos orales. Se ha planeado tres estudios incluyendo cada uno 10,000 y 25,000 usuarias de anticonceptivos orales e igual número de con-

troles, pero hasta la fecha no se ha concluido ningún estudio prospectivo en gran escala. El tamaño requerido de los grupos de control y usuarias para los estudios prospectivos es determinado por la incidencia de la enfermedad bajo consideración en los grupos de control, el cambio supuesto en la incidencia de la enfermedad resultante del uso de anticonceptivos orales, el tiempo durante el cual se planea efectuar el estudio y el grado de significación estadística propuesto.

Por ejemplo, a un nivel de significación estadística de 0 05 se ha hecho un estimado bastante exacto de las muestras mínimas necesarias de usuarias de anticonceptivos orales y controles para hallar duplicación de las tasas de varias enfermedades en las usuarias de anticonceptivos orales en un estudio prospectivo de un año de duración. La incidencia de cáncer de la mama en 10,000 mujeres de 20 a 45 años de edad de una población normal, durante un año es de 2·2 y se necesitaría 85,000 usuarias de anticonceptivos orales y 85,000 controles para hallar una duplicación de la enfermedad en las usuarias. Del mismo modo, el cáncer del cuerpo del útero tiene una incidencia del 0 3 por 10,000 mujeres normales, entre 20 y 45 años de edad; se necesitarían 600,000 usuarias y 600,000 controles para un estudio prospectivo para mostrar que la incidencia de la enfermedad se había duplicado. En el caso de diabetes, donde hay una incidencia de 20 por 10,000 por año, sólo se necesitaria 9,000 usuarias y 9,000 controles para mostrar duplicación, y donde se busca malformaciones neonatales, con una incidencia de 300 por 10,000 por año, sólo se necesitan 600 criaturas en cada grupo. En todos los casos, las mujeres que toman parte en un estudio prospectivo deberían estar bajo observación durante un año entero, con todas las dificultades implícitas de la gran cantidad requerida.

Un estudio que dura 10 años sólo requiere de un cuarto a un tercio de las usuarias y controles necesarios para uno de un año de duración, pero las dificultades para mantener miles de mujeres bajo observación durante 10 años son inmensas, además del hecho que muchas usuarias de anticonceptivos orales suspenderían el método para comenzar un embarazo o por otras razones.

Estudios retrospectivos

La técnica de los estudios retrospectivos, usando el método de caso-control, es más práctico y ya se ha usado en el caso de tromboembolia y anticonceptivos orales. El número de casos necesarios para alcanzar un resultado estadisticamente significativo, es determinado por la proporción de mujeres en la población que usan el método de anticoncepción y que no depende de la incidencia de la enfermedad bajo investigación.

Por lo tanto, a un nivel de significación etadística de 0·05, si una cuarta parte de todas las mujeres de una población ha usado el método alguna vez, sólo se necesitarán 120 casos de la enfermedad y 120 controles para hallar una duplicación de la tasa de la enfermedad debido al uso de anticonceptivos orales. Donde la mitad de la población ha usado el método, sólo se necesitarán 110 casos y 110 controles.

Los estudios retrospectivos también tienen dificultades inherentes. Puede haber una preferencia en el diagnóstico entre usuarias y controles, debido a que el médico sospecha una correlación entre la enfermedad y el uso de anticoncepción

esteroidal. Además, no siempre es fácil determinar el número de usuarias de anticoncepción esteroidal en la población de donde se ha tomado la muestra caso-control.

Se han detallado estas observaciones epidemiológicas para mostrar las dificultades que los científicos tienen que enfrentar cuando intentan llegar a un estimado verdadero de la incidencia de los efectos colaterales causados por los anticonceptivos esteroidales. Se debería tener constantemente en cuenta este hecho en las discusiones resumidas en esta publicación.

TROMBOEMBOLIAS

El problema

Desde 1961 se han publicado informes sobre trombosis venosa, embolia pulmonar, trombosis cerebral y coronaria en mujeres de países desarrollados que toman anticonceptivos orales. Se ha demostrado que los gestógenos, particularmente los estrógenos, afectan algunos de los elementos del mecanismo de formación de fibrina y fibrinólisis. Todavía no se ha elucidado la secuencia completa de hechos que ocurren en la trombosis.

Los datos disponibles

En 1967 un estudio retrospectivo de caso-control organizado por el Royal College of General Practitioners en Gran Bretaña, determinó que había una relación dentre la enfermedad tromboembólica y el uso de anticonceptivos orales, aunque a esa altura resultó imposible medir la importancia del riesgo.

En un estudio posterior, se investigaron mujeres de 16 a 40 años de edad, internadas en varios grandes hospitales en Gran Bretaña durante 1964 a 1967; en otro se estudia cuidadosamente los informes de todas las muertes por tromboembolia que ocurrieron en mujeres de 20 a 44 años de edad ocurridas en Gran Bretaña durante 1966. Se publicaron los resultados de estas investigaciones en 1968. Más recientemente (1969) se realizaron estudios similares en EU y se prosiguieron las investigaciones británicas.

La evidencia obtenida de estos estudios demuestra una relación estadísticamente significativa entre el uso de anticonceptivos orales y el desarrollo de trombosis venosa y embolia pulmonar y también el desarrollo de trombosis cerebral y coronaria. Las mujeres de más de 35 años de edad tienen mayor riesgo que las mujeres más jóvenes (Tabla I). El riesgo de contraer tromboembolia no parece estar relacionado con la duración del uso de anticonceptivos orales.

Se diseñaron cuidadosamente todos estos estudios caso-control retrospectivos

TABLA I. TASAS ANUALES DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR 100,000 USUARIAS Y NO USUARIAS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES EN GRAN BRETAÑA

		Anticonceptivos orales	
	Edad	*Usuarias*	*No usuarias*
Morbilidad (práctica general)*	15–49	450	130
Morbilidad (ingresos hospitalarios)	16–40	50	6
Mortalidad†	20–34	1 5	0·2
Mortalidad†	35–44	3 9	0·5

* Tromboembolia venosa (predominantemente tromboflebitis superficial)
† Tromboembolia venosa (trombosis de vena profunda y embolia pulmonar) y trombosis cerebral.

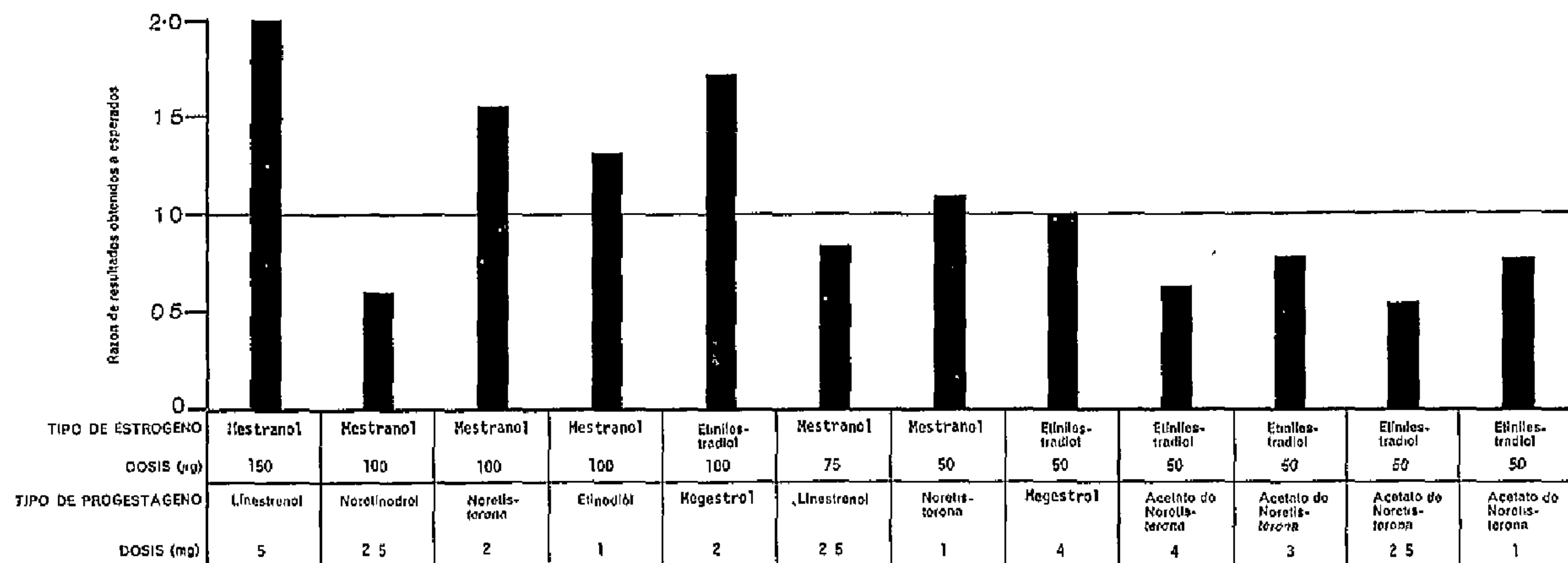
para evitar parcialidades, como las que pueden ocurrir debido a prontitud de los médicos en diagnosticar condiciones tromboembólicas en mujeres que se sabe usan anticonceptivos orales. Los hallazgos de EU y Gran Bretaña se confirman mutuamente en la mayoría de los aspectos. Mientras que en base a las probabilidades se podría criticar ciertos aspectos de los estudios retrospectivos efectuados hasta la fecha, sus hallazgos son ampliamente aceptados en lo que respecta a mujeres en países desarrollados.

Se dispuso de información procedente de Gran Bretaña y Escandinavia en abril de 1970, sobre la relación entre el contenido de estrógeno en anticonceptivos orales combinados y la tromboembolia. Esta se basó en el análisis de informes sobre la enfermedad tromboembólica recibidos por las autoridades nacionales de registro de drogas (equivalentes al Committee on Safety of Drugs) en Gran Bretaña, Suecia y Dinamarca, que se compararon con un número de reacciones adversas similares pronosticadas de los estimados de investigación de mercado para las ventas de anticonceptivos orales, suponiendo que todos los productos impliquen el mismo riesgo. Se encontró que el número real de informes excedía el número pronosticado para muchas de las preparaciones conteniendo más de 75 μg. de estrógeno. Por lo tanto, se llegó a la conclusión que las preparaciones con dosis baja de estrógeno presentan el riesgo mínimo de tromboembolia y en Gran Bretaña se emitió la recomendación de que, siempre que fuera posible, se deberían usar anticonceptivos orales combinados con un contenido de 50 μg. de estrógeno. Algunos productos no parecen cuadrar en la norma general de exceso o bajo riesgo de acuerdo a la cantidad de estrógeno que contienen. Los informes sobre productos individuales varían en número y no todas estas anomalías tienen la misma significación estadística (Fig 1).

Hasta la fecha, los estudios epidemiológicos no han podido demostrar si hay otros factores que determinan el riesgo de tromboembolia. Un estudio ha sugerido que las preparaciones secuenciales implican mayor riesgo que las combinadas, pero ésto no se ha confirmado. No se han descubierto diferencias significativas entre los dos estrógenos usados en todos los anticonceptivos orales (etinilestradiol y mestranol), aunque se sabe que tienen diferentes potencias biológicas en otros aspectos. Se sabe que ciertos progestágenos son parcialmente metabolizados en estrógenos Las variaciones en fabricación, absorción intestinal y metabolismo pueden ser importantes, pero no ha sido posible tenerlas en cuenta.

Se empieza a tener evidencia que demuestra que las mujeres que tienen una intervención quirúrgica, mientras toman anticonceptivos orales, tienen un riesgo ligeramente más alto de trombosis postoperatoria. Un reciente estudio británico de un grupo de 30 mujeres con tromboembolia y en 60 controles equivalentes, demostró que el riesgo aumenta tres o cuatro veces cuando se usan anticonceptivos orales.

En vista del difundido conocimiento de casos de trombosis, asociados al uso de anticonceptivos orales, es muy posible que las mujeres con várices serias o con historia de trombosis, utilicen menos este tipo de anticoncepción. Hasta la fecha no se dispone de datos cuantitativos para determinar si el riesgo aumenta en tales casos al usar anticonceptivos orales, pero se ha informado de casos de repetición de trombosis a continuación de: uso, interrupción y reanudación.



TIPO DE ESTROGENO	Mestranol	Mestranol	Mestranol	Mestranol	Etinilestradiol	Mestranol	Mestranol	Etinilestradiol	Etinilestradiol	Etinilestradiol	Etinilestradiol	Etinilestradiol
DOSIS (μg)	150	100	100	100	100	75	50	50	50	50	50	50
TIPO DE PROGESTAGENO	Linestrenol	Noretinodrel	Noretisterona	Etinodiol	Megestrol	Linestrenol	Noretisterona	Megestrol	Acetato de Noretisterona	Acetato de Noretisterona	Acetato de Noretisterona	Acetato de Noretisterona
DOSIS (mg)	5	2 5	2	1	2	2 5	1	4	4	3	2 5	1

Fig. 1. Proporción del número observado de informes de trombosis total, incluyendo la arterial, al número esperado en base a la venta de productos que mestran la fórmula estrógeno/progestágeno.

La figura 1 esta basada en un diagrama incluido en la declaración del Comité Británico de Seguridad de Drogas en la *British Medical Journal* del 25 de abril de 1970, y es usado aquí con la autorización del Comité de Seguridad de Drogas y el editor del *British Medical Journal*.)

Además de la evidencia epidemiológica de la relación entre el uso de anticoncepción oral y el fenómeno tromboembólico, hay datos fisiológicos y biológicos que proveen más evidencia circunstancial de la validez de la relación. Siguiendo el trabajo sobre anticonceptivos orales, se demostró que el uso de estrógenos para suprimir la lactancia aumenta la incidencia de tromboembolia puerperal. Las grandes dosis de estrógenos utilizadas en el tratamiento de enfermedades masculinas, tales como cáncer de la próstata, están asociadas al aumento de la incidencia de tromboembolia en los hombres Se ha podido demostrar cambios en ciertos factores de coagulación, y también en algunos aspectos de fisiología vascular en mujeres que usan anticonceptivos orales. Se ha informado en un solo estudio sobre cambios histológicos en la íntima de los vasos sanguíneos de mujeres que toman anticonceptivos orales.

La incidencia de tromboembolia, en ausencia de anticoncepción esteroídal, muestra marcada variación geográfica, dentro y fuera de zonas desarrolladas. No se sabe si ésto es debido a diferencias étnicas o ambientales. Muchos observadores tienen la impresión que la tromboembolia es rara en la mayoría de los países en desarrollo.

No se sabe si el riesgo evaluado en Gran Bretaña y EU es un agregado a la tasa basal de tromboembolia en estos países, o si es un multiplicador de la tasa basal. En una comunidad donde hay una incidencia basal baja de tromboembolia, si el uso de anticonceptivos orales causara un agregado a este riesgo, tal comunidad experimentaría un aumento apreciable en el riesgo de tromboemebolia causado por los anticonceptivos orales, pero la incidencia total sería más baja que en Gran Bretaña o EU. Alternativamente, si el uso de anticonceptivos orales es un factor multiplicador, entonces, en una comunidad con tasa basal de tromboembolia sumamente baja, el riesqo por los anticonceptivos orales sería mucho más bajo que en Gran Bretaña o EU

No se han realizado estudios en el campo de la tromboembolia y el uso de anticoncepción oral, ya sea en países en desarrollo o en mujeres predominantemente no caucásicas. Sería muy difícil emprender estudios retrospectivos de la relación entre tromboembolia y el uso de anticoncepción oral en países en desarrollo, mientras que los estudios prospectivos requieren un nivel de organización social y médica que sólo se encuentra en Gren Bretaña, Escandinavia y EU. Se debería considerar la posibilidad de estudiar la incidencia de trombosis postoperatoria, postpartum y otros tipos, en ciertos países en desarrollo.

Se halló que el 50 por ciento de un pequeño grupo de mujeres (22) en edad fértil con infarto al miocardio, usaban anticonceptivos orales. Casi todas las mujeres, usaran anticonceptivos orales o no, tenían riesgos predisponentes independientes a contraer una enfermedad cardíaca isquémica, tal como hipertensión, hiperlipemia, o exceso en fumar, aunque ninguna tenía intolerancia a carbohidratos. Es posible que los anticonceptivos orales sólo contribuyen al riesgo de infarto al miocardio en quienes ya tienen predisposición a esa enfermedad.

La muerte por tromboembolia por cualquier causa, es relativamente rara en mujeres en edad fértil. El riesgo implicado para las usuarias de anticonceptivos orales y el número de mujeres que los usan, puede producir un cambio mensurable en el registro nacional de defunciones por esta causa. En Gran Bretaña y EU ha habido un aumento en el número de defunciones debido a tromboembolia en

hombres y mujeres. Sin embargo, en opinión de muchos observadores, la tendencia en fallecimientos femeninos debido a esta condición, es compatible con el aumento del uso de anticonceptivos orales.

Se sabe que la tendencia a la hemorragia en los seres humanos está relacionada al sistema del grupo sanguíneo. Un estudio ha indicado que el riesgo de tromboembolia venosa es menor en las mujeres de grupo sanguíneo O que en las mujeres de grupo sanguíneo A, B o AB. En la página 41 se discute un posible aumento de la incidencia de tromboembolia en mujeres que toman anticonceptivos orales y sufren de drepanocitemia.

Implicaciones clínicas

El riesgo de muerte o morbilidad a continuación del fenómeno tromboembólico en mujeres que toman anticonceptivos orales es compatible con el uso continuado de estas preparaciones, ya que los riesgos consecuentes a la mayor posibilidad de embarazo que sigue a la interrupción del uso son mayores que los riesgos del uso en casi todas las circunstancias. No se piensa que los cambios en la relación entre los grupos sanguíneos y la tendencia a coagulación son de suficiente uso práctico para tener importancia en la decision de dar anticonceptivos orales o suspenderlos. No hay otra prueba para poder identificar a las mujeres que pueden estar en riesgo especial.

Se cree generalmente que el riesgo de trombosis aumenta al disminuir la circulación, un aumento en los factores de coagulación sanguínea, y por daño o alteración de las paredes de los vasos sanguíneos. Ninguna causa predisponente de trombosis es aceptada universalmente como una contraindicación absoluta al uso de anticonceptivos orales. En ciertas circunstancias, algunas causas predisponentes son contraindicaciones relativas.

En algunos países, los fabricantes tienen la obligación de insertar en los paquetes de anticonceptivos orales información referente a posibles condiciones predisponentes a trombosis y otros efectos laterales adversos raros. Tal información en los paquetes puede ser dirigida a los médicos y/o a las usuarias de anticonceptivos orales.

Los médicos y personal paramédico que tratan con personas y administraciones con responsabilidad por la población femenina, deben usar sentido común y todo el cuidado compatible con las circunstancias en que se encuentran. Es necesario evitar por un lado, la posición de no considerar una posible contraindicación relativa, porque no está probada y, por otro lado, que una posible contraindicación es irrelevante a no ser que se pueda probar que no se debería dar anticonceptivos esteroidales a mujeres en tal condición.

Cuando las circunstancias lo permiten, y si hay métodos eficaces de planificación de familia alternativos para usuarias potenciales, es prudente negar el uso de anticonceptivos esteroidales a las mujeres con diagnóstico de: (*a*) trombosis previa, (*b*) enfermedades serias del corazón, o (*c*) ciertas discrasias de la sangre, como leucemia o policitemia.

Es conveniente substituir un método de anticoncepción alternativo seis semanas antes de cirugía electiva mayor y durante el período postoperatorio inmediato.

Si aparece cualquiera de los síntomas siguientes en cualquier mujer que toma anticonceptivos orales, se debería evaluar cuidadosamente la continuación de su uso: (*a*) calambres, dolor o edema en las piernas, (*b*) fuerte jaqueca repentina o dolor de cabeza excepcional, (*c*) acceso repentino de fuerte dolor en el pecho o (*d*) trastornos en la vista. En la página 41 se discute el uso de anticonceptivos orales en presencia de ciertas enfermedades crónicas.

Los anticonceptivos esteroidales que no contienen estrógenos pueden no llevar riesgo de trombosis y probablemente, las contraindicaciones relativas mencionadas anteriormente, pueden no corresponder a este grupo de anticonceptivos.

Cuando se usan anticonceptivos orales combinados, siempre que sea posible se recomiendan los de baja dosis de estrógeno. Sin embargo, se reconoce que cierto número de mujeres pueden tener sangrado intermenstrual con las preparaciones de dosis baja y se debe hacer hincapié en que resulta una práctica responsable, dar a las mujeres, cuando es necesario, preparaciones que contienen dosis más altas de estrógeno.

Como se ha observado, sigue el interrogante de si los datos sobre tromboembolia, de Gran Bretaña, EU, Suecia y Dinamarca pueden aplicarse a otras partes del mundo, especialmente a regiones donde la incidencia de la enfermedad tromboembólica parece ser rara. Sin embargo, hasta que no se disponga de más evidencia sería prudente proceder con cautela donde existen contraindicaciones relativas, sobre todo en situaciones donde se pueden substituir otros métodos efectivos de anticoncepción

CANCER

El problema

El nivel de hormonas ováricas circulantes y el equilibrio entre varios componentes posiblemente serán diferentes en una mujer que toma anticonceptivos esteroidales que en una mujer con un ciclo menstrual normal. El cáncer es una enfermedad que se desarrolla lentamente y el patrón de experiencia hormonal en la vida reproductiva temprana puede influenciar la incidencia de la condición en años posteriores. Muchas substancias que se sabe causan cáncer en el hombre, no producen un efecto clínico por 10 años o más.

El cáncer es un padecimiento complejo y pobremente entendido, y en tanto permanezcamos ignorantes de la causa y control de esta enfermedad maligna, es imposible predecir, con certeza y basándose solamente en observaciones de laboratorio, el efecto de esteroides exógenos en la incidencia de cáncer. Además de las dificultades prácticas en diseñar experimentos de laboratorio satisfactorios, se sabe que las hormonas ováricas exógenas pueden ejercer un efecto por si mismas o como resultado de suprimir la función ovárica endógena. Tampoco se sabe si cualquier efecto potencial puede ser considerado como un efecto de umbral o un efecto linealmente relacionado con la dosis (a mayor dosis, mayor efecto). Tampoco existe acuerdo de si un efecto potencial pudiera actuar iniciando un proceso maligno o potenciando otro carcinógeno. Todos estos problemas no resueltos, podrían llevar a una interpretación profundamente diferente de cualquier observación clínica o de laboratorio.

Ensayos a largo plazo en animales son necesarios y se están efectuando, pero un gran número de variables tienen que ser tomadas en cuenta al evaluar los resultados de experimentos en animales. Por ejemplo, los siguientes criterios son importantes al diseñar experimentos para investigar los efectos a largo plazo de los anticonceptivos esteroidales; el tipo y dosis de la hormona exógena, la duración del tratamiento, el modo y cantidad de administración, la preparación de la droga y el tipo de vehículo usado para administrarla, si la hormona exógena es administrada continua o cíclicamente, y el equilibrio entre estrógenos y progestágenos y entre estrona y estradiol.

La edad, sexo, etapa de vida fértil, tipo de ciclo reproductivo, número de embarazos antes y después del tratamiento, frecuencia de la lactancia, la cepa o constitución genética, el medio y la presencia o ausencia de carcinógenos (tales como factores que se transmiten de la madre al hijo lactante por medio de la leche), la respuesta del sistema hormonal endógeno, las vías metabólicas de las hormonas ováricas; la naturaleza de los metabolitos circulantes y la eliminación de esteroides por los órganos, son todos factores importantes. Se deben tener grupos de animales control.

La evidencia epidemiológica, por necesidad, se acumula lentamente. Las diferencias geográficas pueden ser significativas. La naturaleza del problema, de si los anticonceptivos esteroidales afectan al cáncer, no tiene una solución

definitiva en la etapa presente del uso clínico y observación de estos agentes. Sin embargo, los datos disponibles pueden usarse para inferir sí es práctica responsable recetar anticonceptivos esteroidales o no y para concentrar la atención sobre el tipo de selección, cuidado y seguimiento que debe hacerse en las mujeres que usan este método de anticoncepción.

Teóricamente, los anticonceptivos esteroidales podrían disminuir la incidencia de malignidad en cualquier órgano, podrían aumentar la incidencia o podrían no afectar de un modo u otro. También es teóricamente posible que pudieran tener efectos opuestos en diferentes sistemas de órganos al mismo tiempo. Las variaciones de los estrógenos y progestágenos usados en los anticonceptivos orales combinados, al igual que la dosis absoluta y las proporciones relativas, podrían ser relevantes al problema.

Los datos disponibles

La relación entre el ambiente hormonal y el cáncer, se puede estudiar con técnicas de cultivo de tejido, pero hasta la fecha, no se ha desarrollado ninguna prueba de selección útil *in vitro* para carcinomas potenciales.

Se han estudiado en animales las posibles relaciones entre hormonas ováricas y el cáncer. Todos los gestágenos usados en anticonceptivos esteroidales se han sometido a pruebas prolongadas en dos o más especies de mamíferos. Se han asociado los estrógenos administrados en dosis relativamente altas con el desarrollo de cáncer en ratas, ratones, hamsters, conejos y perros, pero no en cobayos, vacas, cerdos o monos. Los estrógenos parecen ser esenciales en el cáncer de mama de algunas cepas de ratones en el efecto de factor lácteo y los hidrocarburos carcinógenos. Para que pueda demostrarse una acción carcinogénica en ratas y ratones, la pituitaria debe estar intacta. La administración prolongada de ciertos estrógenos sintéticos, en dosis relativamente mayores que aquellas usadas para propósitos anticonceptivos, ha sido asociada con el desarrollo de tumores mamarios en perras. En 16 de 48 perras de raza Beagle, de 18–19 meses de edad, la administración de clormadinona (6-cloro-6-dehidro-17α acetoxiprogesterona), también en dosis relativamente altas, fue asociada con el desarrollo de nódulos mamarios. La mayoría de las lesiones fueron benignas pero un tumor fue variablemente calificado como «premaligno» o «maligno». También se observan condiciones mamarias de este tipo en perras Beagle no tratadas, pero no a la edad de estos animales.

Tal como se planteó en el inciso «El problema», las dificultades de extrapolar datos de una especie a otra son enormes. Por ejemplo, el embarazo en la vida reproductiva humana temprana, proteje contra el cáncer de mama, mientras que en algunas cepas de ratones el embarazo aumenta la incidencia de esta forma de cáncer y en otras sólo ocurre durante el embarazo. Lo poco que se sabe del metabolismo de los esteroides en varias especies, indica que existen importantes diferencias en particular entre el perro y otras especies. Se requieren estudios metabólicos comparativos adicionales y si estos son realizados podrían permitir una selección más racional de animales experimentales para ensayar anticonceptivos esteroidales de lo que es posible actualmente. Parece imprudente tomar decisiones concernientes al uso de un esteroide por hallazgos adversos en una especie; igualmente la necesidad de vigilancia en el terreno humano

no debe ser descartada debido a hallazgos negativos en primates u otras especies.

Las hormonas ováricas se han usado terapéuticamente por más de 35 años y los gestágenos sintéticos fueron introducidos en 1938. Cuando se han investigado grupos de mujeres no se ha demostrado aumento en cáncer de mama, endometrial, cervical u ovárico, en asociación con el uso de estrógenos por razones terapéuticas, y se alega que hay evidencia de un descenso en la incidencia.

Sin embargo, sólo aproximadamente 2,500 mujeres han sido seguidas subsecuentemente (la duración de este seguimiento varía entre tres meses y cinco años) y en la mayoría de los casos las mujeres eran mayores de 40 años, de modo que estos datos tienen poco o ningún valor positivo. Se han encontrado casos de carcinoma de mama en algunos hombres después del tratamiento de cáncer prostático con dosis altas de estrógenos, aunque las lesiones también se habían informado como metástasis prostática. También se ha informado de cáncer de la mama en dos hombres transexuales después del uso de estrógeno.

Se han encontrado muy pocos casos de malignidad entre mujeres que toman parte en ensayos con anticonceptivos orales. Igualmente, pocos casos de mujeres usuarias de anticonceptivos orales han sido informados a las autoridades gubernamentales de registro de drogas aunque tal información puede reflejar el interés médico tanto como una muestra representativa de eventos. Estadísticas de un número de países desarrollados, con un alto uso de anticonceptivos orales, no han mostrado ningún cambio significativo en la mortalidad y morbilidad de cáncer de mama en la última década y en cambio una disminución definitiva del número de muertes por carcinoma cervical en el mismo período. El valor que se adjudique a esta evidencia negativa depende, en parte, en si el efecto potencial que se investiga es considerado como la iniciación del proceso o la potencialización de un proceso que depende básicamente en otros factores diferentes a los endocrinos. Si el efecto es inicial, se podría argumentar que la duración de la experiencia clínica útil con anticonceptivos orales es menor que el período latente de posibles reacciones carcinógenas adversas o, en otras palabras, que aún no han sido usadas por suficiente tiempo para producir carcinoma. Si el posible efecto fuera una potentialización de factores carcinógenos se podría argumentar que la evidencia negativa es de mayor significado.

Consideraciones biológicas y clínicas generales dirigen la atención al cáncer de mama, cervix y endometrio.

Mama

No se sabe en detalle si, o cómo, los procesos patológicos que preceden la neoplasia de mama clínicamente detectable, son influenciados por las hormonas esteroidales, aunque se sabe que se desarrollan lentamente. En resumen, el ambiente hormonal parece importante. No se encuentra cáncer de pecho antes de la pubertad, y el embarazo (especialmente antes de los 20 años) parece tener un efecto protector. La ovariectomía, entre los 20 y 40 años, también parece ser protectora, pero no tiene influencia después de los 40 años. No se han encontrado causas de cáncer de pecho en los registros publicados de 85 mujeres, menores de 40 años, tratadas terapéuticamente con estrógenos por un promedio de 5 años, pero esta pequeña serie es de poco valor estadístico.

El cáncer mamario establecido, puede responder en diferentes formas a los esteroides. La ovariectomía lleva a la remisión en más de la mitad de los casos de cáncer mamario premenopáusico. Se han usado gestágenos en el tratamiento del cáncer de mama.

No existe evidencia que el uso de anticonceptivos orales haya sido asociado con ningún cambio en la incidencia de cáncer mamario, pero se requieren estudios muy extensos (probablemente de tipo retrospectivo). Se han encontrado dos casos de cáncer de pecho en 2,000 mujeres usuarias de anticonceptivos inyectables por seis años, pero los números involucrados son muy pequeños para deducir conclusiones útiles.

Cervix

El cáncer cervical es una neoplasia del epitelio. Tiene muchas de las características de una enfermedad contagiosa transmitida por relaciones sexuales, siendo casi desconocido en vírgenes, pero común en aquellas mujeres que empezaron su vida sexual tempranamente, tienen relaciones frecuentes y/o varios compañeros. Un virus de herpes II ha sido sugerido por algunos estudios. Los métodos anticonceptivos de barrera pueden ofrecer alguna protección contra la enfermedad.

La citología del cervix muestra cambios característicos de varios estados hormonales, pero no se ha establecido en el ser humano ninguna correlación clara entre el ambiente endócrino y el cáncer de cervix. Se ha descrito una hiperplasia endocervical atípica en un pequeño grupo de pacientes usuarias de anticonceptivos orales. Es una condición benigna y casi siempre asintomática aunque su plena significación no ha sido determinada. Cambios similares han sido encontrados en el embarazo. La mayoría de los médicos piensan que el uso de frotis Papanicolaou proporciona un valioso instrumento diagnóstico para pronosticar el desarrollo subsecuente de cáncer cervical. Se considera que hay una relación temporal de alrededor 10–15 años entre la aparición de citología anormal y carcinoma invasivo.

Los frotis Papanicolaou han sido ampliamente usados en medicina preventiva en los países en desarrollo, especialmente en mujeres que empiezan o están tomando anticonceptivos orales, involucrando a un total de más de 10,000 mujeres. Sin embargo, la incidencia de frotis anormales varía en las diferentes poblaciones y ha sido difícil elaborar las series necesarias de controles cuidadosamente equiparados. Además, las mujeres con frotis anormales, por lo general, reciben tratamiento, retirando aquellas en riesgo de la población de usuarias de anticonceptivos.

Algunas series han sostenido una declinación en la prevalencia de frotis anormales entre usuarias de anticonceptivos orales, pero una preponderancia aumentada fue hallada en un estudio en EU. En este estudio más de 6,000 usuarias de anticonceptivos orales, de más de un año de duración, fueron equiparadas con casi 4,000 usuarias de diafragma con cinco variables de edad, paridad, edad al primer embarazo, ingreso y grupo étnico. La prevalencia de lesiones diagnosticadas como carcinoma *in situ* fue más alta en mujeres que habían usado anticonceptivos orales que en las usuarias de diafragma, pero la prevalencia no

aumentó con el tiempo. Se ha encontrado un índice de prevalencia aumentado en un estudio británico, en menor escala y menos bien controlado. Varias explicaciones de los resultados son posibles: el apareamiento del grupo control puede haber sido inadecuado, el método barrera puede proteger contra cambios anormales, las usuarias de anticonceptivos orales pueden tener relaciones sexuales más frecuentemente, conduciendo a una incidencia más alta de cambios anormales, pueden surgir errores durante la difícil y subjetiva tarea de interpretar cambios citológicos y biológicos bajo el microscopio y finalmente puede haber una correlación directa entre el uso de anticonceptivos orales y frotis anormales Sin embargo, ni el autor ni la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos, interpretaron los cambios como indicativos de una relación causal entre anticonceptivos orales y condiciones cervicales patológicas. Se están realizando más estudios.

Endometrio

Algunos consideran que la hiperplasia endometrial (adenomatosa) es más común en mujeres que, por razones patológicas o terapéuticas, poseen un alto nivel de estrógenos circulantes. Ha sido sugerido, pero no probado, que tal hiperplasia es una condición precancerosa que precede por varios años el desarrollo de la neoplasia endometrial.

La hiperplasia endometrial y, en algunos casos, el carcinoma del endometrio sufren una regresión con dosis altas de progestágenos. El endometrio de una mujer que toma anticonceptivos orales muestra un pobre desarrollo glandular y después de varios ciclos de uso puede hacerse relativamente atrófico. A veces se encuentra una reacción decidual.

Implicaciones clínicas

La naturaleza del problema es tal que resulta imposible, por el momento, probar si los anticonceptivos esteroidales tienen o no un riesgo de carcinogénesis, o si pueden proteger contra enfermedades malignas. En vista de la variedad de órganos que pueden ser afectados, el período de latencia en el desarrollo de cáncer y condiciones precancerosas y a la actual ignorancia biológica sobre muchos aspectos de la neoplasia, no es probable que el cuadro total del problema pueda ser completado en muchos años. Tampoco es probable que una observación única proporcionará una respuesta definitiva al problema planteado por el uso de anticonceptivos esteroidales. Debe hacerse notar que varios de estos problemas son compartidos por las numerosas substancias nuevas, biológicamente activas, que se están agregando en la actualidad al medio ambiente humano.

La extensión y limitaciones de sistemas válidos y constructivos de atención clínica, tanto en el nivel comunal como el individual, deben ser determinadas a la luz de los datos disponibles. A nivel comunitario deben realizarse más intentos de medir la incidencia de cáncer u condiciones precancerosas entre usuarias de anticonceptivos orales y entre grupos controlados de no usuarias. Los médicos ocupados en estudios prospectivos bien planeados y cuidadosamente conducidos, sobre la posible relación entre el uso de anticonceptivos esteroidales y una incidencia de cáncer aumentada o disminuida, deberían intentar, con su mayor

habilidad, seguir o registrar el progreso de pacientes tan cuidadosamente como sea posible.

Los estudios retrospectivos, probablemente, demostrarán ser más prácticos que los estudios prospectivos (ver página 9). Es probable que la disponibilidad de habilidades médicas, la presencia de sistemas adecuados de registro de mortalidad y morbilidad y la escala de uso de anticonceptivos esteroidales, determinará que la mayoría de tales estudios se llevarán a cabo en países desarrollados, aunque puede ser necesaria la cooperación entre varias naciones. Al mismo tiempo debe recordarse que la incidencia de algunas condiciones malignas, tales como el cáncer de la mama, muestra amplia variación geográfica.

Las condiciones patológicas, como arriba se mencionan, dirigen particular atención al estudio de cáncer de mama, endometrio y cervix. El cáncer de mama, probablemente, es la más importante enfermedad estudiada y puede también ser, por razones técnicas, la má aceptable a la investigación por método casó-control.

A nivel individual la prudencia aconseja que, siempre que sea posible, se ejerza cautela con las usuarias de anticonceptivos esteroidales, pero igualmente, la franqueza demanda reconocer el hecho que hasta la actualidad se pueden dar muy pocos pasos prácticos para reducir cualquier riesgo que pueda existir para el individuo.

Las mujeres con condiciones precancerosas o enfermedad neoplásica establecida requieren atención especial, si existen facilidades clínicas para su identificación y tratamiento, y debe tomarse una decisión sobre el tipo de método anticonceptivo a usarse, que puede o no, involucrar el uso de anticonceptivos esteroidales. En situaciones donde se dispone libremente de anticonceptivos orales, se debe contrapesar el riesgo de exacerbar condiciones malignas no diagnosticadas en usuarias potenciales contra el riesgo de embarazo, que también puede exacerbar la enfermedad maligna.

El realizar exámenes físicos rutinarios de la pelvis y pechos y la toma de frotis Papanicolau al prescribir anticonceptivos esteroidales, son buenas medidas de medicina preventiva. Sinembargo, la disponibilidad de estos servicios no es un prerequisito para prescribir o facilitar anticonceptivos esteroidales. En ausencia de evidencia positiva referente a una asociación entre citología cervical y el uso de anticonceptivos esteroidales, la necesidad de un servicio de citología cervical debe ser juzgada desde el punto de vista de las necesidades generales de la medicina preventiva. Si las facilidades para la toma de frotis Papanicolaou son limitadas, probablemente sería útil usarlas en situaciones donde existe evidencia epidemiológica (o sea en mujeres que empiezan relaciones sexuales regulares muy jóvenes o que pertenecen a grupos socio-económicos pobres) que en usuarias de anticonceptivos orales donde la evidencia no confirma ni refuta una posible relación con cáncer cervical. Por supuesto, ésto no se aplica cuando se están realizando estudios epidemiológicos especiales.

Es probable que los diferentes países y áreas geográficas tendrán que establecer sus propios datos básicos referentes a la incidencia de hallazgos citológicos cervicales anormales. En varios países y regiones podrían requerirse proyectos citológicos piloto.

CAMBIOS GENETICOS

El problema

La primera división reductiva cromosómica en el oocito primario, tiene lugar antes del nacimiento en la mujer. La segunda división reductiva y la formación del primer cuerpo polar ocurre poco antes de la ovulación. Esta reducción cromosómica y la secuencia de cambios que tiene lugar en la fertilización, el proceso de segmentación, implantación y desarrollo embriónico podría ocurrir en un ambiente hormonal anormal en el caso de una mujer que se embarazara mientras toma anticonceptivos esteroidales, que empezara a tomar anticonceptivos esteroidales, después de que la fertilización ha ocurrido o que hubiera abusado deliberadamente de los anticonceptivos orales en un intento de interrumpir el embarazo. Teóricamente los anticonceptivos esteroidales también podrían tener un efecto adverso en el desarrollo al interferir con la velocidad de transporte tubario o por alteraciones en el ambiente uterino.

Se sabe que en ciertos mamíferos el nivel y tipo de hormonas sexuales circulantes pueden (durante unos cuantos días cruciales en el desarrollo fetal final) imprimir un patrón de conducta neuro-endocrina en el hipotálamo. Se sospecha que ésto igualmente ocurre en otros mamíferos Bajo ciertas condiciones, se puede hacer que individuos con un genotipo femenino sigan un patrón de conducta masculino, que solo se hace aparente cuando el animal llega a la vida fértil madura.

Los datos disponibles

En dosis comparables a las administradas a la mujer, las hormonas ováricas usadas en la anticoncepción esteroidal actual no han resultado teratogénicas en animales. Se ha mostrado que altas dosis de cierto esteroide, en estudios *in vitro,* tienen un efecto sobre la división cromosómica en ciertas líneas celulares. No se ha demostrado el mismo efecto *in vivo.*

El seguimiento de los niños nacidos de mujeres que han usado anticoncepción esteroidal, no ha mostrado ningún cambio estadísticamente significativo en la incidencia de anormalidades congénitas en aquellos países (como Suecia) con un alto standard de vigilancia médica y un alto número de mujeres que usan anticonceptivos.

Las series de seguimiento publicadas son todas menores de 500 casos y debe recordarse que un estudio ideal de un posible aumento en la incidencia de anormalidades congénitas debería involucrar 10,000 bebés, con un seguimiento de cinco o más años. Además de señalar las anormalidades congénitas, tal estudio debería incluir la frecuencia de gemelos y la distribución por sexo de los nacimientos.

Los anticonceptivos esteroidales son muy efectivos en evitar el embarazo, pero un pequeño número de mujeres inicia o continuan este método en el

temprano embarazo. Se ha informado de la virilización de fetos femeninos con altas dosis (10 mg. o más) de noresteroides, administrados en el tratamiento de amenaza de aborto, pero esta complicación no se ha informado respecto a los anticonceptivos orales actualmente usados.

Implicaciones clínicas

Aunque parezca obvio, debe decírsele a la mujer que deje de tomar completamente anticonceptivos orales, si cree que está embarazada. Debe tenerse cuidado de empezar siempre los anticonceptivos orales en la primera semana siguiente al comienzo de la menstruación y deben ser disuadidas del intento de usar, impropia e inútilmente, altas cantidades de anticonceptivos orales como abortifaciente.

Los progestágenos inyectables de depósito tienen una acción prolongada. El embarazo puede ocurrir antes que el efecto de las hormonas exógenas haya desaparecido por completo, pero no existe evidencia de daño al feto en tales embarazos.

Se requieren estudios de seguimiento de los niños nacidos de mujeres que han usado anticonceptivos orales, pero la proporción de mujeres que suspenden estos anticonceptivos para iniciar un embarazo deseado es relativamente pequeña, y cualquier estudio prospectivo que valga la pena sólo será emprendido en un gran centro u organización.

CAMBIOS EN LA FERTILIDAD SUBSECUENTE

El problema

Biológicamente, los anticonceptivos esteroidales pueden tener efecto adverso sobre la fertilidad subsecuente al afectar al eje pituitario-ovárico (ver pituitaria, página 27). El uso prolongado de anticonceptivos esteroidales también puede tener efecto adverso sobre los ovarios o el útero, afectando su capacidad de aceptar un blastocisto implantado y/o mantener un embarazo en desarrollo.

Los datos disponibles

No hay evidencia epidemiológica satisfactoria sobre la prevalencia de los ciclos menstruales anovulatorios en mujeres sanas. Se han realizado investigaciones sobre el retorno de la ovulación después del uso prolongado de anticonceptivos esteroidales. La evidencia derivada de estudios prospectivos, que incluyen varios cientos de mujeres, sugiere que puede haber una leve demora en la ovulación inmediatamente después de dejar de tomar anticonceptivos orales combinados o secuenciales, pero no hay diferencia total significativa en el tiempo necesario para embarazar si las mujeres son equiparadas por edad.

Cuando se usan anticonceptivos orales o inyectables, los ovarios son pequeños y las biopsias muestran fibrosis superficial, pero estos cambios son similares a los hallados durante el embarazo y son reversibles.

Existe la impresión, que en este momento no se puede probar o refutar, que en un grupo muy pequeño de mujeres puede ocurrir un intervalo prolongado de anovulación después de dejar de tomar anticonceptivos orales combinados o secuenciales. Es difícil diseñar estudios significativos porque hay que tener en cuenta el aumento de edad, y muchas de la mujeres involucradas pueden no haber demostrado su fertilidad antes de tomar los anticonceptivos orales. En las mujeres que se quejan de infertilidad después de cesar la anticoncepción oral, la producción de estrógeno endógeno es baja y los niveles de hormona luteinizante en el suero están al límite bajo normal, pero los ovarios responden a las gonadotrofinas exógenas y al clomifeno. A veces, estas mujeres tienen galactorrea. Se piensa que el trastorno en la ovulación es hipotalámico y es posible, pero no está probado, que los anticonceptivos orales combinados y secuenciales pueden tener diferentes efectos. Es común la cura espontánea y, que se sepa, virtualmente todos los casos responden al clomifeno.

La historia clínica de tales mujeres, antes de iniciar la anticoncepción esteroidal, comunmente es de menstruación irregular, sugerente de ciclos anovulatorios frecuentes. La historia también puede ser de metropatía juvenil, pero una historia de ciclos regulares no excluye la posibilidad de demora en el retorno de la ovulación.

Cuando se usan anticonceptivos inyectables, puede haber un marcado retraso en el retorno de la fertilidad y se sabe que hay anovulación persistente. La

explicación más simple sería que las preparaciones de depósito llevan cierto tiempo en ser eliminadas del cuerpo, aunque se deben considerar otras explicaciones que involucran órganos meta, tales como moco cervical y la infertilidad parece durar más que la anovulación.

Implicaciones clínicas

Las mujeres nulíparas que inician la anticoncepción oral, deberían saber que la fertilidad no se puede probar antes del intento de embarazarse. Las jóvenes nulíparas presentan un problema particular y se deberían usar los anticonceptivos orales con cuidado en las mujeres con historia de ciclos menstruales irregulares. Al mismo tiempo, se debería reconocer que en algunos países es necesario prescribir anticonceptivos orales para proteger a las muchachas de embarazos indeseados, que pueden representar una seria amenaza a la salud.

Hasta que no haya más información sobre preparaciones inyectables, probablemente es aconsejable evitar recetarlas a mujeres nulíparas, y todavía no se sabe si debería limitarse la duración de su uso.

En el pasado, se hicieron recomendaciones de interrumpir el uso de anticonceptivos orales despues de, primero, dos y, después, cuatro año de uso Estas recomendaciones se basaban más en consideraciones administrativas que científicas. No se sabe si el tiempo de uso de anticonceptivos orales tiene algún efecto sobre las posibilidades de tratamiento eficaz en casos de anovulación persistente y, hasta la fecha, no hay datos válidos que justifiquen interrumpir el uso de anticonceptivos orales a intervalos arbitrarios para determinar si ocurrirá la ovulación.

Ha sido alentador el tratamiento con clomifeno en mujeres con anovulación prolongada después del uso de anticonceptivos orales.

CAMBIOS EN LA PITUITARIA

El problema

Los anticonceptivos orales combinados inhiben la ovulación como resultado de alteraciones en la liberación de hormonas pituitarias. Experimentos en animales demuestran que las hormonas ováricas circulantes actuan sobre la glándula pituitaria misma, sobre el control hipotalámico de los factores de descarga pituitaria y sobre otros centros cerebrales.

No es bien entendido el control a largo plazo del ciclo menstrual y de los mecanismos que influencian el comienzo de la pubertad y la menopausia y se requiere precaución al predecir el efecto de las hormonas sintéticas sobre los complejos mecanismos involucrados

Los datos disponibles

Las dos hormonas ováricas actuan en forma diferente y también es importante la dosis y el tipo de combinación. No hay evidencia de que la supresión parcial de la función pituitaria cíclica, que acompaña al embarazo, sea deletérea, aunque se repita muchas veces durante la vida fértil.

La morfología de la glandula pituitaria en mujeres que toman anticonceptivos esteroidales es prácticamente desconocida y, por razones obvias, siempre será imposible realizar studios en gran escala. No se observó cambio en la histología pituitaria o en peso, en una pequeña serie de monos a quienes se les dió anticonceptivos orales durante intervalos relativamente breves y no se encontró cambio constante en las glándulas pituitarias de los animales de laboratorio que se han investigado.

Implicaciones clínicas

La enfermedad de la pituitaria es rara en mujeres fértiles y no son necesarias precauciones clínicas de rutina cuando se prescribe anticonceptivos orales a las pacientes. Algunos médicos han tenido la práctica de interrumpir la medicación por un intervalo breve cada dos años aproximadamente, pero no hay evidencia que tal procedimiento sea beneficioso (ver también página 26)

CAMBIOS EN LA LACTANCIA

El problema

El desarrollo puberal de las glándulas mamarias y su respuesta al embarazo y la lactancia es influenciado por las hormonas ováricas y pituitarias y las secreciones endócrina, tiroidea, paratiroidea y pancreática. Todavía no se conoce en forma completa el control endócrino de la lactancia misma. Generalmente, el estrógeno tiene un efecto inhibitorio sobre las glándulas mamarias. La influencia que las hormonas ováricas exógenas tienen sobre la lactancia en sí puede diferir si se las suministra antes, durante o después de establecerse la lactancia.

En los países en desarrollo la mayoría de los bebés dependen totalmente del suministro adecuado de leche materna. La lactancia también es un factor importante en prolongar el intervalo entre embarazos, en muchas partes del mundo.

Los datos disponibles

Hay evidencia encontrada del efecto de los anticonceptivos orales sobre la lactancia. Se ha sostenido que estos agentes no tienen efecto significativo en la lactancia, y esto puede ser mayormente cierto en los anticonceptivos orales combinados de dosis baja que se suministran a las mujeres occidentales después que la lactancia ya se ha establecido. Sin embargo, pruebas realizadas cuidadosamente en Egipto, con controles adecuados, muestran una ligera reducción en el volumen de la leche, un cambio moderado en sus constituyentes y una posible reducción del tiempo de destete con la preparación combinada, aunque no se ha notado ningún cambio profundo en el crecimiento del bebé.

Los progestágenos solos por vía oral no afectan la lactancia, mientras que estudios posteriores efectuados en Egipto y otras partes del mundo, demuestran que el uso de progestágenos inyectables está asociado a un aumento de leche y un pequeño, pero observable, aumento de proteina y la lactosa.

Aunque se excretan vestigios de esteroides exógenos en la leche materna, no se han observado efectos dañinos en los bebés amamantados por madres que usan anticonceptivos esteroidales. Pueden ocurrir crestas en la circulación de hormonas en mujeres a quienes se ha aplicado inyecciones de depósito y se requiere más investigación de este aspecto del problema.

Implicaciones clínicas

En paises desarrollados la lactancia materna y el uso de anticonceptivos orales combinados de dosis baja es compatible, ya que una ligera redución en el volumen de la leche no dañaría al bebé. Sin embargo, en los países en desarrollo se precisa mayor cuidado en el uso de anticonceptivos orales combinados para no afectar la lactancia. Se ha demostrado que el depósito de acetato de medroxiprogesterona es de gran valor para estimular la lactancia, aparte de su acción

anticonceptiva. También se ha demostrado que los dispositivos intrauterinos se toleran excepcionalmente bien durante la lactancia.

Se debe recordar que la lactancia es sólo una forma parcial de anticoncepción y que, usualmente, la concepción ocurre durante el final de la lactancia sin protección, especialmente si ya se ha restablecido la menstruación. Un nuevo embarazo, en sí, tiene un efecto adverso demostrable sobre la lactancia. Por lo tanto, se debe iniciar alguna forma de anticoncepción adecuada no más tarde del tercer mes despues del parto, si la lactancia está bien establecida.

CAMBIOS METABOLICOS

El problema

La tolerancia a la glucosa se altera con el ciclo menstrual y disminuye en el embarazo; es decir, la curva de tolerancia a la glucosa muestra glucosa elevada en el suero. Se sabe que una variedad de cambios metabólicos adicionales ocurren en respuesta a alteraciones en el ambiente hormonal. Existen diferencias en la incidencia de ciertas enfermedades según el sexo (v.g. condiciones cardiovasculares) que pueden ser adjudicadas a diferencias en el ambiente hormonal y a cambios consecuentes de ésto.

Los datos disponibles

El efecto de los esteroides exógenos y endógenos sobre el metabolismo ha sido estudiado en varias especies de animales de laboratorio. También se han realizado en pequeños grupos de mujeres, varios análisis detallados de las respuestas metabólicas humanas al uso de anticonceptivos orales. Algunas veces los sujetos seleccionados fueron estudiados debido a evidencia clínica de una respuesta adversa a anticonceptivos orales o debido a una historia de diabetes y, con frecuencia, los grupos control han sido inadecuados. No existe ningún análisis predictivo que muestre cuales mujeres sufren una bioquímica alterada al tomar anticonceptivos esteroidales. No se puede correlacionar evidencia alguna con los cambios bioquímicos encontrados, ni esos cambios bioquímicos se correlacionan con la sintomatología clínica.

Varios estudios han mostrado que las mujeres que toman anticonceptivos orales tienen una tolerancia a la glucosa reducida. No existe evidencia que este cambio se altere con la duración del úso. Se sabe muy poco sobre la patogénesis de la diabetes y aún no se puede confirmar o refutar que estos cambios bioquímicos tengan relación alguna con el desarrollo eventual de una diabetes declarada.

Varios investigadores han informado sobre los siguientes cambios bioquímicos adicionales en respuesta al uso de anticonceptivos orales. No todos son de igual significación y algunas observaciones están sin confirmar.

hipertrigliceridemia
hiperinsulinismo
aumento en la secreción de hormona del crecimiento
hiperpiruvemia
hiperfosfolipidemia
aumento en cobre, hierro, zinc y capacidad de unión del hierro en el suero
aumento en α_2 macroglobulina, transferrina, albúmina, inmunoglobulina-G, criofibrinógeno, transcortina, y cortisol libre no conjugado.

Algunos cambios, por ejemplo aquellos de los triglicéridos en el plasma, que cambian hacia el patrón masculino, solamente pueden resultar significativos

después de un período largo de uso de anticonceptivos esteroidales. Estos cambios vuelven a la normalidad al cesar la terapia. Actualmente se están realizando estudios que pueden aclarar este problema.

El efecto de los diferentes anticonceptivos esteroidales y las varias dosis puede ser significativo. Los progestágenos de baja dosis continua y los anticonceptivos inyectables pueden tener menos reacciones metabólicas que los anticonceptivos orales combinados, pero se necesita más observación. Es posible que nuevas investigaciones traigan nuevas fórmulas que eliminen algunos de los cambios que se han observado hasta ahora.

Implicaciones clínicas

Se pueden dar anticonceptivos orales a las mujeres que tienen diabetes establecida, pero se necesita más observación cuidadosa y control de la diabetes durante uno o dos meses al comenzar el uso del anticonceptivo oral. Todavía no hay información de si el uso de anticonceptivos orales durante la diabetes está relacionada, en alguna forma, con el desarrollo de complicaciones vasculares periféricas. Sin embargo, algunos médicos recomiendan métodos de anticoncepción no esteroidales cuando hay diabetes declarada, pero se debería recordar que el embarazo en una mujer diabética presenta un riesgo especial.

Hay evidencia de que las preparaciones secuenciales tienen menos efecto en el metabolismo de la glucosa que los anticonceptivos orales combinados, y que de todos los anticonceptivos orales, los progestágenos de dosis baja causan el menor efecto.

Se espera que se realizará más trabajo en todos los aspectos de los cambios metabólicos asociados a los anticonceptivos esteroidales. Sin embargo, en ausencia de estudios epidemiológicos profundos de una prueba predictiva simple para saber qué mujeres pueden tener reacciones adversas, y de una comprensión más clara de las posibles consecuencias a largo plazo de los cambios observados, no se pueden tomar medidas sobre rutina clínica para proteger a la interesada o por ella misma.

LESIONES AL HIGADO

El problema

Se considera que la ictericia idiopática recurrente del embarazo es una respuesta al cambio en el ambiente hormonal. Se sabe que los esteroides, especialmente los esteroides substituidos en el 17-alfa-alquilo, causan alteraciones en el funcionamiento del hígado y colestasis.

Han aparecido informes clínicos sobre ictericia en mujeres que usan anticonceptivos orales, en Gran Bretaña, y EU, pero especialmente en Escandinavia. En muchos de estos casos, la secuencia de los hechos clínicos, en particular el cese de la ictericia cuando se interrumpe la medicación (y ocasionalmente la reaparición de ese estado cuando se reanuda el uso de los anticonceptivos orales), provee fuerte evidencia de la relación causal entre el uso de anticonceptivos orales y posible daño al hígado.

Como el hígado está implicado en numerosas actividades metabólicas y en la destoxicación de varias drogas, los cambios en el funcionamiento del hígado se imbrican con otros efectos de los anticonceptivos orales.

Los datos disponibles

Se han publicado más de 200 casos de ictericia en usuarias de anticonceptivos orales. No hay información disponible que determine la incidencia exacta de tales reacciones adversas, aunque los informes nacionales sobre ictericia del Comité Sueco para Reacciones Adversas de Drogas (Swedish Committee for Adverse Drug Reactions) sugieren que la ictericia ocurre en una de cada 4,000 usuarias en ese país. La mitad de los casos ocurren dentro de los cuatro meses de iniciar el uso. No se han realizado estudios en gran escala que demuestren si el tipo de los casos refleja una diferencia étnica verdadera en susceptibilidad. La propensión a la ictericia en relación con los anticonceptivos orales puede ser hereditaria.

Se ha estudiado la función del hígado en pequeños grupos de mujeres que usan anticonceptivos orales. Se ha utilizado una variedad de pruebas de la función del hígado y no todos los estudios son comparables. El número de pacientes que participan en muchos de los estudios es insuficiente para permitir una generalización.

La excreción de bromosulfaleína (BSP) es ligeramente dañada en hasta el 40 por ciento de las mujeres que usan anticonceptivos orales — alteración que, parcialmente, puede resultar de una reducción en la concentración de albúmina en el suero. Se ha informado otros cambios en pruebas empíricas de la función hepática.

La función anormal del hígado se torna normal a las pocas semanas de cesar el uso de los anticonceptivos orales en casi todos los casos y no se ha publicado evidencia de daño prolongado al hígado.

Se han descrito cambios ultraestructurales en las células del parénquima del hígado. Se ha sugerido que el efecto de los anticonceptivos orales en las células del hígado es alterar la permeabilidad en vez de dañar los organelos de la célula.

Implicaciones clínicas

No es prudente administrar anticonceptivos orales a mujeres con historia de ictericia idiopática recurrente del embarazo. También se debe evitar los anticonceptivos orales en las que tienen historia de ictericia idiopática crónica (sindromes de Dubin-Johnson y Rotor), o prurito generalizado recurrente del embarazo.

No se debería dar anticonceptivos orales a las mujeres con función anormal del hígado, como después de hepatitis viral, hasta que las pruebas de funcionamiento del hígado vuelven a ser normales. En lugares donde la supervisión médica es difícil, ocurre bastante automedicación, y es posible que mujeres con mala función hepática inicien anticoncepción oral. No es probable que puedan continuar si contraen ictericia, y el riesgo de enfermedad prolongada parece pequeño. Se debería hacer hincapie en todas las ocasiones que las mujeres que contraen prurito o ictericia o que orinan oscuro deberían cesar la medicación.

HIPERTENSION

El problema

Los cambios en la presión sanguinea durante el embarazo se deben, total o parcialmente, a alteraciones en el volumen de la sangre, funcionamiento cardiaco y los efectos mecánicos de dilatación de la placenta y el útero; no se sabe en detalle cómo afectan al sistema cardiovascular las alteraciones endocrinas del embarazo. Hay cierta elevación de la renina en el plasma y los niveles angiotensinógenos aumentan en respuesta al estrógeno.

Se ha informado sobre casos de hipertensión causada por el uso de anticonceptivos orales, y la secuencia de los hechos en algunos de los casos publicados es evidencia supuesta de una relación causal con el uso de anticonceptivos orales.

Los datos disponibles

Los esteroides exógenos están asociados con cambios secundarios en la producción de aldosterona y reactividad a la renina, pero estos cambios ocurren en mujeres que no tienen aumento clínico en la presión de la sangre cuando toman anticonceptivos orales y también en aquellas que tienen aumento en la presión sanguinea.

Un estudio epidemiológico publicado, incluyendo 1,575 usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales, indicó un aumento muy leve en la presión de la sangre de usuarias, (120.4 a 122.7 mm. Hg ajustado a la altura, peso y circunferencia del brazo). El cambio no aumentó significativamente con la duración de la medicación

El uso de ciertas progestinas puede ser asociado a retención de sodio y puede tener un efecto anabólico; los estrógenos pueden ser asociados a retención de agua y edema. No obstante, se ha administrado anticonceptivos orales a pequeños grupos de mujeres con insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión esencial e hipertensión consecuente a nefritis crónica sin que, aparentemente, empeoraran estas condiciones

Implicaciones clínicas

Se debería reconocer la posibilidad de una respuesta idiosincrásica rara a los anticonceptivos orales y suspender la medicación si se presentan síntomas de hipertensión y un exámen confirma esta condición. Se debería tener en cuenta el efecto de las hormonas ováricas en el equilibrio de fluidos pero la hipertensión no parece ser una contraindicación absoluta al uso de anticonceptivos orales.

Si existen facilidades es útil tener un registro de la presión de la sangre antes del uso de anticonceptivos orales, especialmente en mujeres de 35 años o más, lo

que además es una buena medida de medicina preventiva. Sin embargo, se debe reconocer las limitaciones de un simple registro de presión de la sangre. La utilización de un registro de presión sanguinea como prerequisito para la distribución de anticonceptivos orales y controles subsecuentes durante su uso, se debería juzgar dentro del contexto de las necesidades de salud de la comunidad y los recursos médicos y paramédicos disponibles.

OBESIDAD

El problema

Las mujeres que usan anticonceptivos esteroidales, a veces se quejan de aumento de peso. Los estrógenos pueden causar retención de líquido y los progestágenos pueden tener un efecto anabólico.

Los datos disponibles

No se han realizado estudios satisfactorios que incluyan una parte significativa de la población femenina y con controles adecuados.

Las progestinas pueden tener un efecto anabólico, pero el aumento de peso, cuando ocurre, se debe principalmente a retención de fluido, más comida y/o menos actividad física por parte de la mujer. No se conoce bien el mecanismo que produce el aumento del apetito y podría ser o bien efecto directo de los esteroides exógenos o consecuencia del alivio de la tensión.

Implicaciones clínicas

Se puede explicar a las mujeres la situación conocida, haciendo hincapie en que el aumento de peso experimentado responderá a una reducción en la comida y, especialmente, limitando la cantidad de sodio.

DEPRESION

El problema

Los cambios breves de humor en mujeres de edad fértil, a veces, se pueden correlacionar con fases del ciclo menstrual; está bien establecido que en algunas mujeres los períodos de depresión ocurren premenstrualmente y durante la menstruación, mientras que durante estos períodos se han demostrado cambios cuantitativos en la función intelectual, capacidad de trabajo, tasas de accidentes, admisiones al hospital (por diversas causas) y aún en actos criminales.

El síndrome de la depresión postparto es bien reconocido, como lo es el hecho que la menopausia está correlacionada con una variedad de condiciones psiquiátricas.

En todos los cambios psiquícos mencionados arriba, es muy posible que haya una vinculación con los antecedentes endocrinos de la mujer. También se ha informado sobre períodos psicóticos asociados al uso de dosis altas de hormonas ováricas en el tratamiento de la endometriosis. Cuando se estudia el problema de una posible asociación entre anticonceptivos esteroidales y períodos de depresión, se debe hacer una distinción entre dar estas preparaciones a mujeres que manifiestamente ya son pacientes depresivas, y hallar que la depresión es un síntoma nuevo en mujeres que toman estos anticonceptivos.

El uso de anticonceptivos esteroidales se podría relacionar a casos de cambios leves de humor o a condiciones psiquiátricas más severas. Al causar cambios de humor, estos agentes también podrían tener efectos benéficos que podrían aliviar ciertas dolencias psiquiátricas.

Los datos disponibles

Es excepcionalmente difícil hacer observaciones objetivas sobre esta cuestión. Un estudio alega demostrar que la incidencia de la depresión es la misma entre mujeres con dispositivos intrauterinos que entre las que toman anticonceptivos orales. Son difíciles las evaluaciones cuantitativas porque la depresión es difícil de medir y porque no es fácil establecer grupos de control satisfactorios de no usuarias (o información sobre períodos precedentes en la vida de la mujer antes de usar los anticonceptivos). El uso de placebos es difícil; sin embargo, cuando se toman en cuenta todos estos factores, todavía podría ser posible que en casos raros, el uso de anticonceptivos orales combinados puede ser asociado a períodos de depresión.

Los períodos psicóticos no parecen ocurrir con más frecuencia en mujeres que han sufrido trastornos emocionales en el pasado, antes de usar anticonceptivos esteroidales.

Hay bastante evidencia de que el uso de anticonceptivos esteroidales alivia el síndrome premenstrual en muchas mujeres.

Implicaciones clínicas

Es improbable que una evaluación psiquiátrica cuidadosa de usuarias de anticonceptivos esteroidales (si se pudiera hacer en gran escala) reduciría significativamente la incidencia de los efectos psiquiátricos adversos. Sería prudente suspender el medicamento si ocurre franca depresión, aunque seguiría siendo difícil establecer si un determinado período de depresión está o no causalmente relacionado con el uso de anticonceptivos esteroidales.

Se debería recordar que las mujeres con desórdenes psiquiátricos severos, muy bien pueden encontrar su habilidad para hacer frente a la vida cotidiana marcadamente reducida por un embarazo indeseado.

CAMBIOS EN LA LIBIDO

El problema

La conducta sexual de los mamíferos depende parcialmente en el nivel de esteroides circulantes. Hay cierta evidencia de que la conducta sexual varía con el ciclo menstrual y el embarazo, aunque los factores psicogénicos también juegan una parte importante. El uso de estas preparaciones puede alterar la libido en las mujeres tanto, por el contenido esteroidal de los anticonceptivos sistémicos como por el cambio de humor debido a verse libres de la posibilidad de embarazo.

Los datos disponibles

El estradiol administrado a monas rhesus ovariectomizadas, estimula la actividad copulatoria en los machos, mientras que la progesterona la deprime. Las preparaciones combinadas han demostrado reducir la conducta copulatoria en parejas intactas de monos rhesus.

Como en el caso de depresión, es difícil determinar los cambios en la libido. Es imposible determinar el rol relativo de los factores social, psicológico y endocrino en la actividad sexual humana. En general, muchos de los informes indican un aumento en la frecuencia coital en mujeres que toman anticonceptivos orales. No es fácil decir si esto es un verdadero aumento en la libido o una reducción en la inhibición de la libido normal debido a la liberación del temor de un embarazo indeseado. Parece probable que una minoría de mujeres, cuya conducta queda oscurecida en las investigaciones de grupo, pueden sufrir una reducción real en la libido con preparaciones combinadas.

Implicaciones clínicas

No se conoce una prueba predictiva para identificar las mujeres cuya libido puede disminuir. Si la pérdida de libido se torna en un inconveniente real para el uso de anticonceptivos combinados orales en ciertas mujeres, se deberían adoptar preparaciones secuenciales o métodos alternativos de anticoncepción.

CAMBIOS EN LA MENOPAUSIA

El problema

Se ha sugerido que la supresión prolongada de la función hipotalámica-pituitaria y la interrupción de la secuencia normal de la maduración y la atresia de los folículos ováricos puede demorar el comienzo de la menopausia. También se ha adelantado la hipótesis de que el retiro precipitado de las hormonas exógenas podría causar envejecimiento repentino. Es necesario tener una comprensión clara de cuando se debería interrumpir el uso de los anticonceptivos esteroidales, próximo al momento de la menopausia.

Los datos disponibles

No hay correlación entre paridad (se asocian numerosos embarazos a los intervalos prolongados de supresión ovárica) y el comienzo de la menopausia, aunque ésto está relacionado con los antecedentes socio-económicos y con ciertas enfermedades endócrinas.

En el sexto mes de vida intra-uterina hay varios millones de folículos primordiales en los ovarios, pero se pierde la mayoría de ellos al llegar a la pubertad. Aproximadamente esa cantidad o más de folículos primordiales sufren atresia en cada ciclo menstrual. La tasa de atresia folicular espontánea no parece ser afectada por el uso de anticoncepción esteroidal.

Implicaciones clínicas

La administración de anticonceptivos esteroidales, próxima al tiempo de la menopausia, debería ser regulada por la necesidad de anticoncepción adecuada y el equilibrio entre la declinación del riesgo de concepción con la edad, los mayores riesgos con cada embarazo, el aumento observado en la incidencia de la enfermedad tromboembólica en usuarias de anticonceptivos orales de esta edad (ver página 11) y la necesidad de ocuparse de los síntomas menopáusicos.

El uso de anticonceptivos esteroidales puede producir sangrado cíclico regular después de la menopausia. Se pueden substituir métodos mecánicos a intervalos después de los 45 años, para determinar si todavía ocurre menstruación espontánea. No es problable que ninguna mujer necesite anticonceptivos esteroidales después de los 50.

ANTICONCEPTIVOS ESTEROIDALES Y ENFERMEDADES CRONICAS

Los datos disponibles

No se considera que el uso de los anticonceptivos orales disponibles afecte adversamente el curso de tuberculosis, lepra o malaria. Hay información limitada sobre la relación entre el uso de anticonceptivos esteroidales y la diabetes mellitus (ver página 30). No hay información útil respecto al uso de anticonceptivos orales en poblaciones donde la glicosuria es relativamente común en grupos de más edad de las zonas consumidoras de arroz del mundo.

Dosis excepcionalmente altas de estrógenos suministradas a ratones causan daño generalizado al hígado, el que cierta evidencia indica puede ser peor en animales infectados con *bilharzia*. Sin embargo, hay poca información disponible sobre el efecto de los anticonceptivos esteroidales que contienen estrógeno en mujeres con bilharzia. Algunos investigadores creen que la naturaleza focal de la enfermedad hace menos posibles los efectos adversos que en mujeres con cualquier forma de enfermedad hepática generalizada.

Se ha observado una relación entre los anticonceptivos orales y ciertas *enfermedades endócrinas*, pero se necesita más información. Los anticonceptivos orales no afectan la función tiroidea normal, aunque afectan el nivel de la proteina unida al yodo. Probablemente se pueden usar en regiones donde hay bocio endémico, aunque sería útil investigar clínicamente. No se sabe cómo afectan los anticonceptivos orales al control del hipo- e hipertiroidismo.

Es probable que la *anemia nutritiva hipocrómica* crónica mejore con el uso de anticonceptivos orales, ya que se reduce la pérdida menstrual y se puede demostrar un alza en los niveles de hemoglobina. La escasa evidencia disponible no sugiere que los anticonceptivos orales tenga efecto adverso en los casos de desnutrición.

Se cree que las mujeres con drepanocitemia (Hematíes falciformes SS o SC) son menos fértiles que las mujeres normales. El embarazo puede precipitar una crisis de hematíes falciformes, pero se piensa que los gestágenos prolongan el intervalo entre las crisis de hematíes falciformes. Parece ser aceptable el uso de anticonceptivos orales por mujeres con anemia de hematíes falciformes pero se requiere información adicional sobre este tópico.

Implicaciones clínicas

Donde hay facilidades adecuadas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, el personal médico y paramédico al cuidado de la salud de la comunidad puede dar consejo sobre los anticonceptivos orales.

En algunas partes las facilidades para el diagnóstico y tratamiento de las

enfermedades son inadecuadas. En tales áreas se deben revisar los riesgos de la distribución amplia de anticonceptivos esteroidales basados en los antecedentes de facilitar formas alternativas de anticoncepción y pesados contra las consecuencias de no usar métodos anticonceptivos, que llevarían a embarazos no planeados complicando el progreso de la enfermedad crónica.

ANTICONCEPTIVOS ESTEROIDALES Y OTRAS DROGAS

No se han observado reacciones adversas cuando se usan juntos anticonceptivos esteroidales y otros tipos de medicación. Se considera que la quimioterapia para tuberculosis, la malaria y la esquistosomiasis no se ven afectadas por el uso de anticonceptivos orales, aunque sería muy valioso tener observaciones más detalladas en este campo.

UTILIZACION DEL PERSONAL MEDICO

Se reconoce que la disponibilidad de personal médico varía ampliamente en diversas partes del mundo. En zonas donde hay escasez de médicos, se puede efectuar la distribución de anticonceptivos esteroidales por medio de personal paramédico, bajo supervisión médica, lo cual permitiría al médico dedicarse a tareas más exigentes y urgentes.

DESARROLLO FUTURO

Es muy posible que la norma de la anticoncepción esteroidal actualmente en uso cambiará lentamente y se introducirán nuevos métodos adicionales. Se debería alentar los esfuerzos de ampliar la variedad de métodos anticonceptivos disponibles, pero hay que admitir que cualquier innovación en la anticoncepción esteroidal también incluiría riesgos impronosticables que se deberían detectar, medir y evaluar.

Se necesitan reglamentaciones y pautas nacionales e internacionales para los ensayos preclínicos y uso clínico de drogas. Los anticonceptivos esteroidales deben mostrar tener un nivel excepcionalmente bajo de efectos laterales adversos serios, puesto que implican uso continuo (la experiencia hasta el día de hoy sugiere que se usan, como promedio, durante dos o tres años, con una minoria usándolos durante un periodo mucho más largo).

Las reglamentaciones que regulan el uso de las drogas anticonceptivas deberían ser suficientemente flexibles para permitir la introducción de nuevos métodos en un momento óptimo de su desarrollo.

Una vez que la droga anticonceptiva se usa en la comunidad, se debería alentar y apoyar la continua detección de efectos laterales adversos raros.

CONCLUSIONES

No se puede resumir aquí la galaxia de presiones imbricadas, individuales y comunales, que crean la meta necesaria y humana de planificación de familia. Pero una medida de la fuerza del deseo de cada mujer de evitar embarazos indeseados es el recurso al aborto, legal o ilegal, que se encuentra en todos los países. En el último análisis, los factores no clínicos que regulan el uso de los métodos sistémicos de anticoncepción, son tan importantes o más que los factores de salud.

No hay duda que los anticonceptivos esteroidales tienen un número de efectos complejos sobre la fisiología humana, algunos de ellos no son conocidos enteramente y otros no se pueden evaluar plenamente hasta que estas substancias hayan estado en uso por un período más largo y hasta que se hayan completado estudios de seguimiento numéricamente más significativos.

Los anticonceptivos esteroidales causan una variedad de efectos laterales leves o moderadamente severos en un número significativo de usuarias y muy raramente pueden ocurrir efectos laterales serios.

Está igualmente bien establecido que para algunas mujeres los anticonceptivos orales son beneficiosos y, por supuesto, se usan en el tratamiento de ciertas condiciones patológicas, tales como metropatía, dismenorrea, el síndrome premensual y endometriosis, y se han usado, en dosis más altas, en el tratamiento de enfermedad maligna.

Los anticonceptivos orales son el método reversible más efectivo de planificación de familia disponible; como promedio, aproximadamente una mujer en 200 quedará embarazada, durante doce meses de uso. Los anticonceptivos orales son varias veces más efectivos que los métodos de barrera para planificación de familia y en los países desarrollados han sido adoptados principalmente por los grupos que anteriormente usaban condones, diafragmas o el método de ritmo, pero para algunas parejas la anticoncepción oral ha hecho aceptable el uso de la anticoncepción por primera vez. Algunas mujeres han integrado emocionalmente el método y lo encuentran preferible estéticamente y más conveniente que otras formas de anticoncepción. Sin embargo, se debe insistir que la anticoncepción esteroidal es solamente uno de los varios procedimientos de planificación de familia. Varios métodos pueden ser aplicables bajo diferentes circunstancias o en diferentes períodos de la vida reproductiva de una mujer.

Los anticonceptivos orales se usan ampliamente en muchos países altamente desarrollados y se han tornado en el método de anticoncepción más popular en los programas de planificación de familia de dos países asiáticos. Tienen un lugar útil en los servicios de planificación de familia de todas las naciones y no hay duda de que todavía no ha llegado a todas las usuarias potenciales.

Se deben pesar los riesgos posibles de la anticoncepción esteroidal contra los beneficios indudables de su uso y al evaluar lo adecuado de los diferentes métodos

de anticoncepción, su relativa efectividad es significativa. Es útil intentar equilibrar los riesgos de los embarazos indeseados contra los del uso de la anticoncepción, pero los estimados simples ocultan muchas variables muy importantes y no se debería intentar una evaluación en términos muy exactos.

Aún en países con una mortalidad materna baja, el riesgo, probado, de muerte por trombosis asociado a un año de uso de anticonceptivos, es solamente un décimo del riesgo de muerte asociado a un embarazo, excluyendo el riesgo asociado al aborto ilegal. Es algo difícil la comparación, porque el riesgo tromboembólico se ha medido entre mujeres que no tienen tal predisposición, mientras que la mortalidad materna incluye mujeres previamente sanas y mujeres con una variedad de enfermedades establecidas. Por coincidencia, el riesgo de muerte por flebitis puerperal, trombosis y embolia después de un embarazo es del mismo orden que el riesgo después de un año de medicación con anticonceptivos orales.

Es cierto que en muchos países en desarrollo, los riesgos derivados de los embarazos indeaseados son diez o 20 veces mayores que en los países desarrollados y la falta de acceso a los métodos de planificación de familia, incluyendo el uso de anticonceptivos esteroidales, puede resultar en un riesgo de vida serio.

Los posibles azares futuros, impronosticables, de los anticonceptivos esteroidales presentan problemas difíciles de evaluación. No hay duda que se requerirá continuar detectando reacciones posibles adversas por un largo tiempo. Igualmente está claro que aunque los estudios de la comunidad son esenciales y resultarán productivos, es excepcionalmente difícil proteger al paciente de todos los elementos de riesgo

Se reconoce que si bien cualquier innovación en medicina lleva en sí riesgos impronosticables, la disponibilidad y uso de anticonceptivos esteroidales es importante para la salud materna y para la salud de la familia. Tomando todos los factores en cuenta, el uso continuo de anticonceptivos esteroidales está justificado.

APENDICE A

DECLARACION DEL COMITE MEDICO CENTRAL DE LA IPPF

Tromboembolias

Se acepta la evidencia de una relación causal entre el uso de anticonceptivos esteroidales y la tromboembolia. Sin embargo, esta complicación es muy rara.

Se ha convenido que en mujeres con (*a*) historia de trombosis previa, (*b*) enfermedad cardíaca seria, o (*c*) ciertas discrasias de la sangre, es prudente negar el uso de anticonceptivos esteroidales si hay métodos efectivos de planificación de familia alternativos, aceptables para las usuarias potenciales.

Se considera atinado substituir un método alternativo de anticoncepción seis semanas antes de cirugía mayor electiva y durante el período postoperatorio inmediato. Si apareciera cualquiera de los siguientes síntomas se debería pesar cuidadosamente la conveniencia de usar anticoncepción esteroidal: (*a*) calambres, dolor o edema en las piernas, (*b*) jaqueca severa repentina o dolor de cabeza raro, (*c*) comienzo de dolor de pecho severo, o (*d*) trastornos visuales.

La incidencia de la trombosis en ausencia de la anticoncepción esteroidal, muestra variación geográfica notable. No se sabe si ésto es debido a diferencias étnicas o ambientales. El Comité tiene la impresión que en las áreas donde la trombosis es especialmente rara, las mujeres también tienen menos propensión a las complicaciones tromboembólicas de la anticoncepción esteroidal.

Se acepta como válida la reciente recomendación del Comité Británico de Seguridad de Drogas (Comité Scowen) referente a la relación de la dosificación de estrógeno y los riesgos de trombosis. El Comité Médico está de acuerdo y recomienda el uso de fórmulas orales que no contengan más de 50 microgramos de estrógeno, siempre que sea posible. Sin embargo, admite que cierto número de mujeres pueden tener sangrado intermenstrual con esta dosificación y hace hincapié en que sigue siendo una práctica sensata dar a las pacientes, cuando es necesario, fórmulas con mayor contenido de estrógeno.

La vigilancia de las enfermedades neoplásticas

En teoría, los anticonceptivos esteroidales podrían disminuir la incidencia de la malignidad en cualquier órgano, o podrían ser enteramente irrelevantes. El Comité y sus asesores consideran que el tiempo transcurrido desde la introducción de la anticoncepción esteroidal es muy breve para poder hacer una declaración sobre este tema.

Después de reunir toda la evidencia disponible, han decidido que sigue siendo una práctica responsable continuar usando anticonceptivos esteroidales. Al mismo tiempo, es importante detectar los efectos de estas drogas en grupos de mujeres estadísticamente significativos.

La citología cervical y la palpación de los senos como rutina cuando se

distribuyen anticonceptivos esteroidales son buenas medidas de medicina preventiva. Es deseable, pero no imperativo, efectuar tales exámenes a intervalos regulares, en usuarias de anticonceptivos esteroidales. La disponibilidad de tales exámenes no es una precondición para la distribución de anticonceptivos esteroidales.

El Comité reconoce que las investigaciones son difíciles en este área y que sólo darían respuestas incompletas. Por lo tanto, ve con gusto el hecho que se estén efectuando investigaciones adicionales en varios países.

Posibles anormalidades fetales

Hasta la fecha no hay evidencia que sugiera que los anticonceptivos esteroidales en las dosis usadas actualmente causen ningún efecto adverso en los niños nacidos de madres que han interrumpido su uso, que quedan embarazadas durante su uso o que amamantaron sus niños mientras los tomaban. El Comité es consciente que los estudios disponibles son sobre una cantidad de casos relativamente pequeña, pero espera que pronto se iniciarán más estudios.

Lactancia

No hay evidencia que sugiera que debido a su contenido de estrógeno los anticonceptivos combinados y secuenciales produzcan cambios adversos en la cantidad y calidad de la leche y en la duración de la lactancia. Los progestágenos solos, por via oral, no afectan la lactancia, mientras que en forma inyectable parecen estimular la producción de leche.

El Comité reconoce que la lactancia es sólo una forma parcial de anticoncepción y que es arriesgado aguardar hasta que ocurre la primera menstruación postparto antes de iniciar o reanudar la anticoncepción

Hipertensión

El Comité nota que se ha informado sobre muy raros casos de hipertensión que parezcan estar causalmente relacionados con el uso de anticonceptivos esteroidales. Se considera como parte de las facilidades sanitarias de la comunidad el tomar la presión sanguínea como pre condición para la distribución de anticonceptivos esteroidales y controles subsiguientes durante el uso de ellos.

Ictericia

Se ha informado sobre raros casos de ictericia asociados con el uso de anticonceptivos esteroidales, y éstos usualmente en pacientes que ya habían tenido ictericia durante embarazos previos Que se sepa, esta condición es siempre reversible. No se deberían dar anticonceptivos esteroidales a mujeres con historia previa de ictericia idiopática del embarazo.

La hepatitis infecciosa previa no es una contraindicación para la anticoncepción esteroidal.

Efectos metabólicos

El Comité concuerda en que hay alteraciones en la tolerancia de glucosa en ciertas mujeres que usan anticonceptivos esteroidales que contienen estrógeno.

Estos cambios son de pequeña magnitud y son reversibles. Pueden estar sujetos a variación geográfica y su significación no está determinada.

No hay evidencia de que la tolerancia de glucosa se deteriore más en diabéticas potenciales Es posible continuar el control de la diabetes en sí mientras se toman anticonceptivos esteroidales. No se sabe si los anticonceptivos esteroidales juegan algún papel en causar o evolucionar diabetes mellitus potencial o establecida.

Varios observadores han informado sobre cambios en triglicéridos y otros lípidos de la sangre. Todas estas alteraciones vuelven a sus niveles normales al cesar la medicación. No se puede establecer en el momento actual la significación a largo plazo de tales cambios.

Fertilidad subsecuente

Hay la impresión, que actualmente no se puede probar o refutar, que en un pequeño grupo de mujeres ocurre un prolongado intervalo de anovulación después de interrumpir el uso de anticonceptivos orales. Se considera que este riesgo es mayor en mujeres con historia de menstruación irregular que sugiere ciclos anovulatorios. La tasa de cura espontánea es alta y casi todas las mujeres que requieren tratamiento responden satisfactoriamente.

El Comité admite que en algunos países es necesario prescribir anticonceptivos orales para proteger a muchachas jóvenes de embarazos indeseados. No hay necesidad o justificación del uso de anticonceptivos orales para regularizar la menstruación, excepto cuando la anticoncepción es indicada.

No hay necesidad de limitar el período durante el cual se pueden usar anticonceptivos orales. No hay datos válidos que justifiquen la interrupción del uso de anticonceptivos orales a intervalos arbitrarios para determinar si ocurre la ovulación espontánea. Todavía son insuficientes los datos para evaluar el efecto de los anticonceptivos esteroidales inyectables sobre la fertilidad subsecuente.

Cambios psicológicos

Se ha informado sobre cambios en el humor y en la libido en usuarias de anticonceptivos esteroidales. Estos pueden ser convenientes o adversos, y son muy difíciles de evaluar objetivamente. Sería aconsejable substituir un método alternativo de planificación de familia en mujeres con cambios inquietantes en el humor o la libido

Observaciones generales

Quedó aclarado en las discusiones del Comité y sus asesores que varios efectos adversos de la anticoncepción esteroidal parecen ser debidos a su contenido de estrógeno. Por esta razón, el Comité cree prudente usar, en lo posible, fórmulas que contengan dosis baja de estrógeno. El Comité tiene la esperanza que se continuará y extenderá el trabajo sobre anticonceptivos esteroidales que contienen progestágenos sólo.

El Comité reconoce que la disponibilidad de personal médico varía marcadamente en diferentes partes del mundo. En áreas donde hay escasez de médicos, la distribución de anticonceptivos esteroidales por personal paramédico, bajo

supervisión médica, puede liberar los servicios del médico para tareas más importantes y urgentes.

No hay duda que la anticoncepción esteroidal es usada ampliamente y es un método efectivo de planificación de la familia. Sin embargo, el Comité enfatiza que la anticoncepción esteroidal es sólo uno de los muchos procedimientos para planificar la familia. Varios métodos pueden ser aplicados bajo diferentes circunstancias o en diferentes períodos de la vida reproductiva de una mujer.

El Comité reconoce que aunque cualquier innovación en medicina lleva en sí ciertos riesgos que por su naturaleza son impronosticables, sin embargo, la disponibilidad y uso de los anticonceptivos esteroidales es un factor importante en la salud materna y en la salud de la familia. Como resultado de sus deliberaciones el Comité considera, que el uso continuado de anticonceptivos esteroidales está plenamente justificado. Se debe pesar los posibles riesgos contra los beneficios probables Al evaluar la conveniencia de los diferentes métodos anticonceptivos, la efectividad relativa es significativa.

APPENDICE B

BIBLIOGRAFIA

General

Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology, US Food and Drug Administration (1966): *Report on Oral Contraceptives.* Washington, D.C.: US Government Printing Office.

Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology, US Food and Drug Administration (1969): *Second Report on Oral Contraceptives.* Washington, D.C.: US Government Printing Office.

Diczfalusy, E. *en* Cassano, C. ed. (1966): Probable mode of action of oral contraceptives. *Research in Steroids,* vol. 2, 389–397. Rome: Pensiero Scientifico.

Djerassi, C. (1967): Prognosis for development of new chemical birth control agents. *Science,* **156,** 468–473.

Doll, R. (1970): The long-term effects of steroid contraceptives. *Journal of Biosocial Science,* **2,** 367–389.

Goldzieher, J. W. (1968): The incidence of side effects with oral or intra-uterine contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* **101,** 91–94.

Goldzieher, J. W. (1970): An assessment of the hazards and metabolic alterations attributed to oral contraceptives. *Contraception,* **1,** 409–446.

Hines, D. C. y Goldzieher, J. W. (1969): Clinical investigation: a guide to its evaluation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* **105,** 450–487.

Kary, C.-R., Smith, A. y Richards, B. (1969): Smoking habits of oral contraceptive users. *Lancet,* **2,** 1228–1229.

Kistner, R. W. ed. (1970): *The Pill: Facts and Fallacies about Today's Oral Contraceptives.* New York: Delacorte Press.

Layne, D. S., Golab, T., Arai, K. y Pincus, E. (1963): The metabolic fate of orally administered 3H-norethynodrel and 3H-norethindrone in humans. *Biochemical Pharmacology,* **12,** 905–911.

Morse, W. I., Clark, A. R. y Macleod, S. C. (1963): Size and production rate of the oestradiol and oestrone miscible body pool of a healthy woman. *Journal of Endocrinology,* **6,** 25–30.

Organización Mundial de la Salud (1968): *Esteroides hormonales y contracepción.* Informe de un Grupo Científico de la OMS, No. 386. 28 pp. Ginebra.

Idem (1968): *Principles for the Clinical Evaluation of Drugs.* Technical Report Series No. 403. Geneva: WHO.

Pincus, G., Garcia, C.-R., Rock, J., Paniagua, M., Pendleton, A., Laraque, F., Nicolas, R., Barns, R. y Pean, V. (1959): Effectiveness of an oral contraceptive. *Science,* **130,** 81–83

Potts, D. M. y Swyer, G. I. (1970): Effectiveness and risks of birth control methods. *British Medical Bulletin,* **26,** 26–32.

Ravenholt, R. D. y Piotrow, P. T. (1969): Use of oral contraceptives in developing countries. In *Proceedings of the Pakistan International Family Planning Conference at Dacca, Jan. 28–Feb. 4, 1969*, 187–212. Lahore: Sweden Pakistan Family Welfare Project.

Richter, R., Arnold, M., Cloeren, S., Man, M., Morf, E., Roth, F., Stamm, H., Wyss, H. y Weis, P. (1966): Report from five Swiss centres on two comparative trials with oral contraceptives. *Proceedings of the 5th Conference of the Europe and Near East Region of the IPPF, Copenhagen, 5–8 July 1966*. London: IPPF.

Rooks, W. H., Kugler, S. L. y Dorfman, R. I. (1968): The relative expressed oestrogenicity of oral contraceptives. *Fertility and Sterility*, **19**, 419–423.

Ryder, N. B. y Westoff, C. F. (1966): Use of oral contraception in the United States. *Science*, **153**, 1199–1205.

Seigel, D. y Corfman, P. (1968): Epidemiological problems associated with studies of the safety of oral contraceptives. *Journal of the American Medical Association*, **203**, 950–954.

Simmer, H. H. (1970): On the history of hormonal contraception. I. Ludwig Haberlandt (1885–1932) and his concept of "hormonal sterilization". *Contraception*, **1**, 3–27.

Tietze, C. (1968): Statistical assessment of adverse experiences associated with the use of oral contraceptives. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, **11**, 698–715.

Westoff, D. F., Bumpass, L. y Ryder, M. D. (1969): Oral contraception, coital frequency and the time required to conceive. *Social Biology*, **16**, 1–10.

Tromboembolias

Bergeron, R. T. y Wood, E. H. (1969): Oral contraceptives and cerebrovascular complications. *Radiology*, **92**, 231–238.

Brennen, M. F., Clark, A. y Macbeth, W. A. A. G. (1968): Infarction of the midgut associated with oral contraceptives: report of two cases. *New England Journal of Medicine*, **279**, 1213–1214.

Daniel, O. G., Cambell, H. y Turnbull, A. C. (1967): Puerperal thromboembolism and suppression of lactation. *Lancet*, **2**, 287–289.

Drill, V. A. y Calhoun, D. W. (1968): Oral contraceptives and thromboembolic disease. *Journal of the American Medical Association*, **206**, 77–84.

Inman, W. H. W. y Vessey, M. P. (1968): Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. *British Medical Journal*, **2**, 193–199.

Inman, W. H. W. y Vessey, M. P. (1969): Oral contraceptives and prophylaxis of thromboembolism. *Lancet*, **2**, 699.

Jennet, W. B. y Cross, J. N. (1967): Influences of pregnancy and oral contraception on the incidence of strokes in women of childbearing age. *Lancet*, **1**, 1019–1023.

Jick, H., Slone, D., Westerholm, B., Inman, W. H. W., Vessey, M. P., Shapiro, S., Lewis, E. P. y Worcester, J. (1969): Venous thrombo-embolic disease and ABO blood type. *Lancet*, **1**, 539–542.

Keown, D. (1969): Arterial thrombosis with oral contraceptives. *British Journal of Surgery*, **56**, 486–488.

Markush, R. E. y Seigel, D. G. (1969): Oral contraceptives and mortality trends from thromboembolism in the United States. *American Journal of Public Health and the Nation's Health*, **59**, 418–434.

Medical Research Council (1967): Risk of thromboembolic disease in women taking contraceptives. *British Medical Journal*, **2**, 325–359.

Pindyck, J., Lichtman, H. C. y Kohl, S. G. (1970): Cryofibrinogenaemia in women using oral contraceptives. *Lancet*, **1**, 51–53.

Poller, L., Tabiowo, A. y Thomson, J. M. (1968): Effects of low-dose oral contraceptives on blood coagulation. *British Medical Journal*, **3**, 218–219.

Poller, L., Priest, C. M. y Thomson, J. M. (1969): Platelet aggregation during oral contraception. *British Medical Journal*, **4**, 273–274.

Poller, L. y Thomson, J. M. (1969): Sequential oral contraception and clotting factors. *British Medical Journal*, **3**, 822–823.

Poller, L., Thomson, J. M., Tabiowo, A. y Priest, C. M. (1969): Progesterone oral contraception and blood coagulation. *British Medical Journal*, **1**, 554–556.

Royal College of General Practitioners (1967): Oral contraception and thromboembolic disease. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, **13**, 267–279.

Sartwell, P. E., Masi, A. T., Arthes, F. G., Greene, G. R. y Smith, H. E. (1969): Thromboembolism and oral contraception: an epidemiological case-control study. *American Journal of Epidemiology*, **90**, 365–380.

Scowen, E. F. (1969): Oral contraceptives containing oestrogens. *Lancet*, **2**, 1369.

Seigel, D. G. y Markush, R. E. (1969): Oral contraceptives and the relative risk of death from venous and pulmonary thromboembolism in the United States. *American Journal of Epidemiology*, **90**, 11–16.

Vessey, M. P. y Doll, R. (1968): Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *British Medical Journal*, **2**, 199–205.

Vessey, M. P. y Doll, R. (1969): Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. *British Medical Journal*, **2**, 651–657.

Vessey, M. P., Doll, R., Fairnbairn, A. S. y Glober, E. (1970): Postoperative thromboembolism and the use of oral contraceptives. *British Medical Journal*, **2**, 123–126.

Vessey, M. P. y Weatherall, J. A. C. (1968): Venous thromboembolic disease and the use of oral contraceptives. *Lancet*, **2**, 94–96.

Walters, W. A. W. y Lim, Y. L. (1969): Cardiovascular dynamics in women receiving oral contraceptive therapy. *Lancet*, **2**, 879–881.

Cáncer

Andersen, A. C. (1965): Parameters of mammary gland tumors in ageing beagles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **147**, 1653–1654.

Benson, W. R. (1957): Carcinoma of the prostate with metastases to breasts and testes. *Cancer*, **10**, 1235–1245.

Brown, J. M. (1970): Histological modification of fibroadenoma of the breast associated with oral hormonal contraceptives. *Medical Journal of Australia*, **1**, 276–277.

Burrows, H. y Horning, E. S. (1952): *Oestrogens and Neoplasia*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.

Cutts, H. H. y Noble, R. L. (1964): Estrone-induced mammary tumors in the rat. II. Effect of alterations in the hormonal environment in tumor induction, behaviour and growth. *Cancer Research*, **24**, 1124–1130.

Curwen, S. (1963): The value of norethisterone acetate in the treatment of advanced carcinoma of the breast. *Clinical Radiology*, **14**, 445–446.

Drill, V. A. (1969): Relationship of administered estrogen, progesterone and oral contraceptives to cancer of the breast and genital organs of women. *Pacific Medicine and Surgery*, **73**, 395–403.

Fechner, R. E. (1970): Fibrocystic disease in women receiving oral contraceptive hormones. *Cancer*, **25**, 1332–1339.

Feinleib, M. (1968): Breast cancer and artificial menopause: a cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*, **41**, 315–329.

Feinleib, M. y Garrison, R. J. (1969): Interpretation of the vital statistics of breast cancer. *Cancer*, 24, 1109–1116.

Gomez, E. T., Turner, C. W., Gardner, W. V. y Hill, R. T. (1937): Oestrogenic treatment of hypophysectomized male mice. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **36**, 287–290.

Haddad, J. (1969): Contraceptive pills and neoplasms of the breast, uterus and ovaries. *Revista da Associação médica brasileira*, **15**, 43–50.

Hertz, R. (1968): Experimental and clinical aspects of the carcinogenic potential of steroid contraceptives. *International Journal of Fertility*, **13**, 273–286.

Hertz, R. (1969): The problem of possible effects of oral contraceptives on cancer of the breast. *Cancer*, **24**, 1140–1145.

Kaufman, R. J., Rothschild, E. O., Escher, G. C. y Meyers, W. P. L. (1964): Hypercalcemia in mammary carcinoma following the administration of a progestational agent. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **24**, 1235–1243.

Kennedy, B. J. (1968): Progestogens in the treatment of carcinoma of the endometrium. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, **127**, 103–114.

Leis, H. P. (1966): Endocrine prophylaxis of breast cancer with cyclic estrogen and progesterone. *International Surgery*, **45**, 496–503.

Lloyd, G. (1964): Oral contraceptives and breast cancer (Correspondence). *British Medical Journal*, **2**, 819.

MacMahon, B. y Cole, P. (1969): Endocrinology and epidemiology of breast cancer. *Cancer*, **24**, 1146–1151.

Maqueo, M., Azuela, J. C., Calderon, J. J. y Goldzieher, J. W. (1966): Morphology of the cervix in women treated with synthetic progestins. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **96**, 994–998.

Melamed, M. R., Kloss, C. G., Flehinger, B. J., Kelisky, R. P. y Dubrow, H. (1969): Prevalence rates of uterine cervical carcinoma in situ for women using the diaphragm or contraceptive steroids. *British Medical Journal*, **3**, 195–200.

Muhbock, O. y Boot, L. M. (1959): Induction of mammary cancer in mice without the mammary tumor agent by isografts of hypophyses. *Cancer Research*, **19**, 402–412.

Muggia, A. F. M., Cassileth, P. A., Ochoa, M., Jr., Flatow, F. A., Gellhorn, A. y Hyman, G. A. (1968): Treatment of breast cancer with medroxy-progesterone acetate. *Annals of Internal Medicine*, **68**, 328–337.

O'Grady, W. P. y McDitt, R. W. (1969): Breast cancer in a man treated with diethylstilbestrol. *Archives of Pathology*, **88**, 162–165.

Organización Mundial de la Salud (1969): *Principles for the Testing and Evaluation of Drugs for Carcinogenicity*. Technical Report Series No. 426. Geneva: WHO.

Shipman, J. J. (1964): Oral contraceptives and breast cancer (Correspondence). *British Medical Journal*, **2**, 629.

Stoll, B. A. (1964): Oral contraceptives and breast cancer (Correspondence). *British Medical Journal*, **2**, 875.

Stoll, B. A. y Mallum, P. (1967): Effect of lyndiol, an oral contraceptive, on breast cancer. *British Medical Journal*, **1**, 150–153.

Stoll, B. A. (1967): Progestin therapy of breast cancer. Comparison of agents. *British Medical Journal*, **3**, 338–341.

Strickland, P. (1970): Cancer and the pill. *British Medical Journal*, **3**, 165–166.

Sturgis, S. H. (1969): Estrogens, progestogens and breast cancer. *New England Journal of Medicine*, **281**, 1014–1015.

Symmers, W. (1968): Carcinoma of the breast in trans-sexual individuals after surgical and hormonal interference with primary and secondary sex characteristics. *British Medical Journal*, **2**, 83–85.

Taylor, H. B., Irey, N. S. y Morris, H. J. (1967): Atypical endocervical hyperplasia in women taking oral contraceptives. *Journal of the American Medical Association*, **202**, 637–639.

Wilson, R. A. (1962): The roles of estrogen and progesterone in breast and genital cancer. *Journal of the American Medical Association*, **182**, 327–331.

Cambios en la pituitaria, en la fertilidad subsecuente y genéticos

Bolognese, R. J., Piter, M. S. y Feldman, J. D. (1967): Galactorrhea and abnormal menses associated with a long-acting progesterone. *Journal of the American Medical Association*, **199**, 42–43.

Carr, D. H. (1967): Chromosomes after oral contraceptives. *Lancet*, **2**, 830–831.

Chang, M. C. y Yanagimachi, R. (1965): Effects of estrogens and other compounds as oral antifertility agents on the development of rabbit ova and hamster embryos. *Fertility and Sterility*, **16**, 281–291.

Garcia, C.-R. y David, A. (1968): Long-term effects of oral contraceptives on the ovary and pituitary. *International Journal of Fertility*, **13**, 287–296.

Goisis, M. (1964): Effects of progestational steroids on the morphology and function of anterior pituitary and ovaries in the baboon. *International Journal of Fertility*, **9**, 175–176.

Mears, E. (1968): Pregnancy following antifertility agents. *International Journal of Fertility*, **13**, 340–345.

Rankin, R. P. (1969): Prolonged anovulation subsequent to oral progestins. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **103**, 919–924.

Rice-Wray, E., Cervantes, A. y Gastellum, M. (1967): Effects of steroidal antifertility agents after two to six years of continuous use. *International Journal of Fertility*, **12**, 312–319.

Rice-Wray, E., Correu, S., Gorodovsky, J., Esquivel, J. y Goldzieher, J. W. (1967): Return of ovulation after discontinuance of oral contraceptives. *Fertility and Sterility*, **18**, 212–218.

Shearman, R. P. (1968): Investigation and treatment of amenorrhoea developing after treatment with oral contraceptives. *Lancet*, **1**, 325–326.

Shearman, R. P. y Mayes, B. (1968): The investigation and treatment of amenorrhea developing after treatment with oral contraceptives. *International Journal of Fertility*, **13**, 321–325.

Taber, B. Z. (1968): Oral contraception and future fertility. *International Journal of Fertility*, **13**, 427–430.

Tietze, C. (1968). Fertility after discontinuation of intrauterine and oral contraception. *International Journal of Fertility*, **13**, 385–389.

Watts, G. F., Diddle, A. W., Gardner, W. M. y Williamson, P. J. (1964): Pregnancy following withdrawal from oral contraceptive measures. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **90**, 401–403.

Cambios en la lactancia

Chinnatamby, S. *en* Corona, E., Kleinman, R. L. y Eckstein, P. eds. (1967): Effect of oral contraception on lactation. *Proceedings of the 8th International Conference of the International Planned Parenthood Federation, Santiago, Chile, 9–15 April 1967*, 263–267. London: IPPF.

Kader, M. M. A., Hay, A. A., El-Safouri, S., Aziz, M. T. A., El-Din, J. S., Kamal, I., Hefnawi, F., Ghoneim, M., Talaat, M., Younis, N., Tagui, A. y Abdalla, M. (1969): Clinical, biochemical and experimental studies on lactation. III. Biochemical changes induced in human milk by gestagens. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **105**, 978–985.

Kamal, I., Hefnawi, F., Ghoneim, M., Talaat, M., Younis, N., Tagui, A. y Abdalla, M. (1969): Clinical, biochemical and experimental studies on lactation. I. Lactation pattern in Egyptian women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **105**, 314–323.

Kamal, I., Hefnawi, F., Ghoneim, M., Talaat, M., Younis, N., Tagui, A. y Abdalla, M. (1969): Clinical, biochemical and experimental studies on lactation. II. Clinical effects of gestagens on lactation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **105**, 324–334.

Kærn, T. (1967): Effect of an oral contraceptive immediately postpartum on the initiation of lactation. *British Medical Journal*, **3**, 644–645.

Laumas, K. R., Malkani, P. K., Bhatnagar, Sh. y Laumas, V. (1967): Radioactivity in the breast milk of lactating women after oral administration of 3H-norethynodrel. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **98**, 411–413.

Cambios metabólicos

Beck, P. y Wells, S. A. (1969): Comparison of the mechanisms underlying carbohydrate intolerance in subclinical diabetic women during pregnancy and during postpartum oral contraceptive treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **29**, 807–818.

Doar, J. W. H., Mills, G. L. y Stokes, T. (1969): Fasting serum triglyceride, cholesterol and lipoprotein levels during oral contraceptive therapy. *Lancet*, **2**, 756–760.

Doar, J. W. H. y Wynn, V. (1970): Effects of obesity, glucocorticoid and oral contraceptive therapy on plasma glucose and blood pyruvate levels. *British Medical Journal*, **1**, 149–152

Garcia, C.-R. (1968): Medical and metabolic effects of oral contraceptives and their implications. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, **11**, 669–683.

Gershberg, H., Zorrilla, E., Hernandez, A. y Hulse, M. (1969): Effects of medroxyprogesterone acetate on serum insulin and growth hormone levels in diabetics and potential diabetics. *Obstetrics and Gynecology*, **33**, 383–389.

Horne, C. H. W., House, P. W., Weir, R. J. y Goudie, R. B. (1970): Effects of combined oestrogen and progestogen oral contraceptives on serum levels of α_2 macroglobulin, transferrin, albumin and IgG. *Lancet*, **1**, 49–50.

Lecocq, F. R., Bradley, E. M. y Goldzieher, J. W. (1967): Metabolic balance studies with norethynodrel and chlormadinone acetate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **99**, 374–381.

Salhanick, H. A., Kipnis, D. M. y Van de Wiele, R. L. eds. (1969): *Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids*. New York: Plenum Press.

Spellacy, W. N. (1969): A review of carbohydrate metabolism and the oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **104**, 448–460.

Spellacy, W. N., Buhi, W. C., Spellacy, R. N., Moses, L. E. y Goldzieher, J. W. (1970): Glucose, insulin and growth hormone studies in long-term users of oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **106**, 173–183.

Wynn, V. y Doar, J. W. H. (1969): Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. *Lancet*, **2**, 761–765.

Wynn, V., Doar, J. W. H., Mills, G. L. y Stokes, T. (1969): Fasting serum triglyceride, cholesterol and lipoprotein levels during oral contraceptive therapy. *Lancet*, **2**, 756-760

Yen, S. S. y Vela, P. (1968): Effects of contraceptive steroids on carbohydrate metabolism *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **28**, 1564–1571.

Lesiones al hígado

Adlercreutz, H. *en* Cassano, C ed. (1966): Cholestatic jaundice caused by contraceptive steroids and its relation to intrahepatic cholestatic jaundice of pregnancy. *Research on Steroids*, vol. 2, 521. Rome: Pensiero Scientifico.

Allan, J. S. y Tyler, E. T. (1967): Biochemical findings in long-term oral contraceptive usage. I. Liver function studies. *Fertility and Sterility*, 18, 112–123

Borell, U. (1968): Effect of antifertility agents on liver and metabolic disease. *International Journal of Fertility*, **13**, 314–320.

Clinch, J. y Tyndall, V. R. (1969): Effect of oestrogens and progestogens on liver function in the puerperium. *British Medical Journal*, **1**, 602–605.

Eisalo, A., Järvinen, P. A. y Luukkainen, T. (1964): Hepatic impairment during the intake of contraceptive pills: clinical trials with post-menopausal women. *British Medical Journal*, **2**, 426–427.

Larsson-Cohn, U. (1965): Jaundice during treatment with oral contraceptive agents. *Journal of the American Medical Association*, **193**, 422–426.

Roman, W. y Hecker, R. (1968). Liver toxicity and oral contraceptives: a critical review of the literature. *Medical Journal of Australia*, **2**, 682–688.

Hipertensión

Carmichael, S. M., Taylor, M. M. y Ayers, C. R. (1970): Oral contraceptives, hypertension and toxemia. *Obstetrics and Gynecology*, **35**, 371–376.

Chernick, B. A. (1968): Blood pressure and body weight change during oral contraception. *Canadian Medical Association Journal*, **99**, 593–599.

Goodlin, R. C. y Waechter, V. (1969): Oral contraceptives and blood pressure. *Lancet*, **1**, 1262–1263.

Konin, C. M., McCormack, R. C. y Abernathy, J. R. (1969): Oral contraceptives and blood pressure. *Archives of Internal Medicine*, **123**, 362–365.

Laragh, J. H., Sealey, J. E., Ledingham, J. G. G. y Newton, M. A. (1967): Oral contraceptives, renin, aldosterone, and high blood pressure. *Journal of the American Medical Association*, **201**, 918–922.

Tyson, J. E A. (1968): Oral contraception and elevated blood pressure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **100**, 875–877.

Depresión, cambios en la libido y condiciones afines

Glick, I. D. (1967): Mood and behavioural changes associated with the use of oral contraceptive agents. *Psychopharmacologia*, **10**, 363–374.

Kane, F. J. (1968): Psychiatric reactions to oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **102**, 1053–1063.

Kane, F. J., Daly, R. J., Ewing, J. A. y Keeler, M. H. (1967): Mood and behavioural changes with progestational agents. *British Journal of Psychiatry*, **113**, 265–268

Matsumoto, S., Sato, I., Ito, T. y Matsvoka, A. (1966): Electroencephalographic changes during long-term treatment with oral contraceptives. *International Journal of Fertility*, 11, 195–204.

Michael, R. P. y Plant, T. M. (1969): Contraceptive steroids and sexual activity. *Nature*, 222, 579–581.

Marawski, B. J., Sapir, P. E., Shulman, N., Ryan, G. M., Jr. y Sturgis, S. H. (1968): An investigation of mood states in women taking oral contraceptives. *Fertility and Sterility*, **19**, 50–63.

Nilsson, A., Jacobson, L. y Ingemanson, C. A. (1967): Side-effects of an oral contraceptive with particular attention to mental symptoms and sexual adaptation. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, **46**, 537–556.

Phillips, B. M. (1968): Oral contraceptive drugs and migraine. *British Medical Journal*, 2, 99.